

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos
aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe
“jengibre” en *Rattus norvegicus* “rata”. Ayacucho 2018.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:
Bach. RIVERA GOMEZ, Anani Keyly

AYACUCHO - PERÚ
2018

A mis padres Alberto Rivera y Lucila Gómez, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación, cuidándome y dándome fortaleza, siendo mi apoyo en todo momento. Así mismo a mi hermana Heidy.

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento especial a mi *Alma Mater*, la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga forjador de excelentes profesionales al servicio de la comunidad Ayacuchana, dentro y fuera del país.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, así mismo a todos los docentes que me impartieron sus conocimientos y experiencias en el transcurso de mi vida estudiantil, gracias por prepararnos para un futuro competitivo no solo como los mejores profesionales sino también como mejores personas.

A mi asesor el Dr. Q.F. Edwin Carlos ENCISO ROCA quien accedió a brindarme toda su paciencia, capacidad y experiencia científica. De igual forma al Q.F. Joel MARTINEZ FERNANDEZ y al Q.F. Félix FARFÁN QUISPE por su colaboración en la realización de mi trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”	6
2.2.1. Clasificación Taxonómica de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”	6
2.3. Compuestos fenólicos	8
2.3.1. Clasificación de compuestos fenólicos	9
2.3.2. Bioactividad de los compuestos fenólicos	9
2.3.3. Flavonoides y diabetes mellitus	10
2.4. Diabetes mellitus	10
2.4.1. Clasificación de diabetes mellitus	11
2.5. Cuadro clínico	12
2.6. Factores de riesgo	13
2.7. Valores normales de glucemia	13
2.8. Tratamiento	14
2.9. Fármacos antidiabéticos orales	15
2.10. Insulina	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1. Lugar de ejecución	19
3.2. Población y muestra	19
3.3. Unidad experimental	19
3.4. Metodología y recolección de datos	19
3.4.1. Recolección de la muestra	19
3.4.2. Desecación de la muestra	20
3.4.3. Molienda	20
3.4.4. Obtención de extracto etanólico	20

3.4.5. Obtención de compuestos fenólicos	20
3.4.6. Identificación de compuestos fenólicos	20
3.4.7. Cuantificación de flavonoides totales por el método de cloruro de aluminio	21
3.4.8. Determinación del efecto hipoglucemiante	22
3.5. Tipo de investigación	23
3.6. Diseño de investigación	23
3.7. Análisis de datos estadísticos	24
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	45
ANEXO	50

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Concentración relativa de compuestos fenólicos en tejidos vegetales.	9
Tabla 2. Valores normales de glucemia	13
Tabla 3. Clasificación de los antidiabéticos orales	15
Tabla 4. Distribución de los grupos para determinar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018	22
Tabla 5. Identificación de compuestos fenólicos presentes en los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.	27
Tabla 6. Cuantificación flavonoides totales presentes en los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.	28
Tabla 7. Prueba estadística de ANOVA y Tukey. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	31

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”.	8
Figura 2 Núcleo básico de los flavonoides (2-fenilbenzopirona)	10
Figura 3 Mecanismo de acción de los ADOs.	16
Figura 4 Estructura química de la glibenclamida.	16
Figura 5 Receptores de insulina	17
Figura 6 Variación de niveles de glucosa de los tratamientos en función del tiempo, por efecto de la administración de los compuestos fenólicos del rizoma de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	26
Figura 7 Área bajo la curva de niveles plasmáticos de glucosa de los distintos tratamientos por efecto de la administración de los compuestos fenólicos del rizoma de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	29
Figura 8 Eficacia hipoglucemiante de los compuestos fenólicos del rizoma de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe y los estándares (glibenclamida e insulina) en función del tiempo de tratamiento. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	30

ÍNDICE DE ANEXOS

		Pág.
Anexo 1	Certificado de identificación botánica de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.	52
Anexo 2	Diagrama para la obtención del extracto etanólico de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.	53
Anexo 3	Recolección, secado y molienda de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.	54
Anexo 4	Obtención del extracto etanólico de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.	55
Anexo 5	Proceso de extracción de los compuestos fenólicos del extracto etanólico de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.	56
Anexo 6	Pruebas químicas de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. a) Reacción de FeCl ₃ b) Reacción de Shinoda. Laboratorio de Farmacognosia .Ayacucho 2018.	57
Anexo 7	Sembrado de la placa cromatográfica de capa fina 20 x 20 conteniendo silicagel y desarrollo de la cromatografía de los compuestos fenólicos aislados aislado de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.	58
Anexo 8	Proceso de obtención de la curva patrón de quercetina. Ayacucho 2018. Paso 1.	59
Anexo 9	Proceso de obtención de la curva patrón de quercetina. Ayacucho 2018. Paso 2.	60
Anexo 10	Proceso de cuantificación de flavonoides totales de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.	61
Anexo 11	Pesado, codificación y selección de los animales para los grupos de experimentación. Ayacucho 2018.	62
Anexo 12	Administración de aloxano a los grupos de experimentación. Ayacucho 2018.	63
Anexo 13	Administración de los compuestos fenólicos, glibenclamida e	64

	insulina a los grupos de experimentación. Ayacucho 2018.	
Anexo 14	Datos para la determinación de la curva de calibración de la quercetina. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	65
Anexo 15	Curva de calibración obtenida para la quercetina. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.	66
Anexo 16	Absorbancias de las diluciones obtenidas de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	67
Anexo 17	Glicemia basal obtenida en los grupos experimentales. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	68
Anexo 18	Datos del nivel de glicemia en los diferentes tiempos y promedio del área bajo la curva de niveles plasmáticos en función al tiempo. Ayacucho 2018.	69
Anexo 19	Promedios del nivel de glucemia de los grupos de tratamiento a diferentes tiempos al evaluar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	71
Anexo 20	Porcentaje de eficacia hipoglucemiante por efecto de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe. “jengibre”. Ayacucho- 2018.	72
Anexo 21	Gráfica de la prueba estadística de Tukey. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.	73
Anexo 22	Cuantificación de flavonoides en los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. Departamento en Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua - México 2013.	74
Anexo 23	Flujograma de equipo para determinar el efecto hipoglucemiante del compuesto fenólico aislado de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe. “jengibre” en <i>Rattus norvegicus</i> “rata”. Ayacucho 2018.	75
Anexo 24	Matriz de consistencia	76

RESUMEN

La diabetes representa un problema creciente para la salud pública dado su gran impacto socioeconómico. Algunos tratamientos tradicionales de la diabetes a base de plantas han recibido reconocimiento científico y la Organización Mundial de la Salud ha recomendado que esta área merezca atención. El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” en *Rattus norvegicus* “rata”, el cual se realizó en los laboratorios de Farmacognosia y Toxicología de la Facultad de Ciencias de la Salud – UNSCH. La muestra fue recolectada en el distrito de Pichari, provincia La Convención, departamento de Cusco. El extracto etanólico fue obtenido por maceración con alcohol de 96° durante 7 días, para luego aislar los compuestos fenólicos con acetato de etilo previo desengrasado con éter de petróleo. La determinación del efecto hipoglucemiante se realizó mediante hiperglucemia inducida con aloxano en ratas. Se utilizó ratas machos Holtzman, divididas en siete grupos (blanco, control, glibenclamida, insulina, compuestos fenólicos de 100, 200 y 400 mg/kg). Las concentraciones que produjeron mayor efecto hipoglucemiante fueron de 200 y 400 mg/kg, con un área bajo la curva (AUC) de $226,6 \pm 17$ y $224,1 \pm 7$ respectivamente, siendo similares al de la glibenclamida con un AUC de $257,4 \pm 12$. Al realizar el análisis de varianza se determinó que el AUC de los tratamientos a un 95% de confianza tiene diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), y al aplicar la prueba de Tukey se encontró que la Glibenclamida y los compuestos fenólicos de 100 mg/kg son estadísticamente semejantes, de la misma forma los tratamientos de 200 y 400 mg/kg. Se concluye que los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe posee efecto hipoglucemiante.

Palabras clave: *Zingiber officinale* Roscoe, compuestos fenólicos, hipoglucemiante

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 constituye uno de los problemas de salud mundial más acuciantes. Según datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) difundidos el 14 de noviembre del año 2004, con motivo del Día Mundial de la Diabetes, cerca de 200 millones de personas tienen diabetes en el mundo, la incidencia va en aumento, y se espera que llegue a 330 millones en 2025 de los cuales 90% corresponde a Diabetes Mellitus tipo 2.¹

La diabetes mellitus es un síndrome endocrino metabólico crónico caracterizado por un estado de deficiencia o resistencia a la insulina que conduce a un aumento de la glicemia, inicialmente con cambios en el metabolismo de carbohidratos y secundariamente de lípidos y proteínas,^{2, 3} de gran alcance epidemiológico debido a las lesiones tisulares que provoca, y que conlleva a complicaciones como: infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, retinopatía diabética y ceguera, enfermedad renal terminal, pueden dar lugar a pacientes diabéticos con diversas infecciones que comprometen todas las estructuras del organismo, pero en especial del tracto urinario,^{3, 4} requieren un tratamiento de por vida y un adecuado control metabólico.

La diabetes ocupa el primer lugar como causa de ceguera, amputaciones no traumáticas de miembros inferiores e insuficiencia renal crónica terminal a nivel mundial. En el Perú, la retinopatía afecta al 23.1% de los diabéticos y es la causa más frecuente de ceguera en adultos entre los 20 y 74 años.^{4, 5}

La OMS ha estimado que un gran porcentaje de la población mundial utiliza la medicina tradicional para satisfacer sus necesidades de atención primaria de salud y que gran parte de los tratamientos implica el uso de extractos de plantas o sus principios activos.⁶ Se ha demostrado que la mayoría de las plantas que se utilizan en la medicina tradicional para el tratamiento de la diabetes poseen componentes químicos biológicamente activos (alcaloides, glucósidos,

cumarinas, flavonoides, terpenoides, sustancias fenólicas y otros componentes) que pueden ser utilizados como nuevos agentes hipoglucemiantes.^{7, 8, 9}

Para el desarrollo de la investigación se utilizó la metodología de hiperglucemia inducida con aloxano en ratas según kameswara Rao *et al.*, 1999.¹⁰ Descrito por Arroyo y Cisneros.¹¹ El Aloxano® es un compuesto químico, estructuralmente similar a la urea¹² y posee acción necrosante específica y selectiva sobre las células β de los islotes de Langerhans. En relación con la acción de este compuesto a nivel pancreático, se postulan dos teorías, una describe la interacción de los metabolitos del Aloxano® con el zinc pancreático, responsables de la destrucción de las células beta, mientras que otras observaciones sustentan la teoría de la formación de radicales de oxígeno que desempeñan una función significativa en la acción diabetogénica de esta sustancia.¹³

La gran incidencia de esta enfermedad en nuestro país nos motiva la búsqueda de agentes naturales eficaces para controlar la diabetes, y los antecedentes mencionados unidos a otros estudios sobre su composición despertó mi interés por realizar el presente estudio de investigación, el cual está orientado a encontrar evidencias sobre el uso seguro de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”, una propuesta que necesita ser validada científicamente, por lo que planteó los siguientes objetivos:

Objetivo General:

Determinar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” en *Rattus norvegicus* “rata”.

Objetivos Específicos:

- Cuantificar los flavonoides totales presentes en los rizomas secos de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”.
- Evaluar la dosis con mayor efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”.
- Contrastar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” con glibenclamida e insulina.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Gómez, *et al.*¹⁴ Realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la hepatotoxicidad del extracto hidroalcohólico de *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre) por sobredosis de acetaminofén en ratas. Se utilizaron 42 ratas Wistar, albinas, macho y se distribuyeron aleatoriamente en 7 grupos (n= 6); 4 grupos fueron administrados con extracto hidroalcohólico vía oral (20,08; 54,58; 148,4 y 244,69 mg/kg) en pretratamiento, durante 8 días consecutivos. En el octavo se administró acetaminofén (750 mg/kg) intraperitoneal. Otro grupo recibió N-acetil-cisteína (1 200 mg/kg) dosis única + acetaminofén, y el grupo control solo sobredosis de acetaminofén. Resultados: el extracto etanólico del jengibre redujo los niveles de enzimas hepáticas de manera dosis-dependiente. La reducción observada en la dosis de 244,69 mg/kg resultó de 54,3% (alanino amino transferasa) y 55,5% (aspartato amino transferasa), comparable al efecto de reducción por la N-acetil-cisteína (45,5%), el cual fue significativo ($p < 0,01$) comparado con el grupo de daño hepático inducido por acetaminofén. Conclusiones: los resultados muestran la actividad hepatoprotectora del extracto de jengibre, en el modelo de hepatotoxicidad por sobredosis de acetaminofén en ratas.

La Torre¹⁵, realizó un estudio con el objetivo de determinar el efecto antiinflamatorio del extracto éter de petróleo del rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre)¹⁵. Para valorar la actividad antiinflamatoria se aplicó el método del edema sub-plantar inducido por carragenina en animales de experimentación y se midió el volumen de inflamación con el equipo Pletismómetro Digital. Así como las mismas pruebas estadísticas desde una hora después de administrar el agente flogógeno (solución de carragenina al 1%) hasta siete horas después. Se concluye que el extracto blando obtenido con éter de petróleo del rizoma de

Zingiber officinale Roscoe (jengibre) a dosis de 2,63 mg/kg posee actividad antiinflamatoria equivalente a 7,15 mg/kg de ácido acetilsalicílico.

Del valle, *et al.*¹⁶ Realizaron un estudio titulado “Efecto in vitro de una solución de *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre) sobre la respuesta de linfocitos humanos de donantes sanos y enfermos con inmunodeficiencia celular”. Se estudió el efecto in vitro de una solución acuosa del rizoma de esta planta sobre los linfocitos de 30 donantes voluntarios de sangre y de 30 enfermos con diagnóstico de inmunodeficiencia celular, mediante la prueba de transformación linfoblástica, con el empleo de timidina tritiada, la técnica de formación de roseta activa y el ultramicrométodo inmunocitoquímico (UMICIQ). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones experimentales sin jengibre y con jengibre, con diluciones de este desde 1:2 hasta 1:2048 en la prueba de transformación linfoblástica.

Enriquez, *et al.*¹⁷ Realizaron un estudio de investigación titulado “Estudio farmacognóstico y fitoquímico del rizoma de *Zingiber officinale* R. (jengibre) de la Ciudad de Chanchamayo - Región Junín - Perú”. Con el objetivo de establecer los parámetros de calidad e identificación de los fitoconstituyentes de la droga cultivada en nuestro país. Se determinó índices menores a los máximos establecidos, mostrando la calidad y pureza de nuestra droga. El estudio químico cualitativo se realizó mediante tamizaje fitoquímico. Las reacciones de coloración y precipitación obtenidas en el tamizaje fitoquímico indicaron la presencia de alcaloides, lactonas, aceites, glicósidos cardiotónicos, triterpenos, quinonas, resinas, taninos, flavonoides, azúcares reductores, antocianidinas, mucílagos y aminoácidos; además no se evidenció saponinas, esteroides, cumarinas y catequinas.

Hidalgo y Guanoluisa.¹⁸ Realizaron un estudio con el objetivo de determinar el efecto antimicrobiano del extracto, aceite esencial de *Zingiber officinale* R. y el hipoclorito de sodio al 5,25% sobre cepas de *Enterococcus faecalis*. Los resultados obtenidos se recolectaron en tablas pre-elaboradas para ser estudiados por pruebas estadísticas no paramétricas de Kruskal-Wallis llegando a la conclusión que el extracto y aceite esencial al 4% y 5,25% tuvo un efecto nulo sobre la bacteria, el aceite esencial al 15% si presentó un efecto sobre el microorganismo, mientras que el extracto al 15% tuvo un efecto antimicrobiano similar al hipoclorito de sodio al 5,25% sobre la cepa de *Enterococcus faecalis*.

Tillán, *et al.*¹⁹ Realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la actividad antiinflamatoria del extracto oleoso de *Zingiber officinale* Roscoe., utilizando el método de inducción del edema plantar utilizando diferentes agentes flogísticos como dextrán, histamina, serotonina y carragenina. El análisis estadístico demostró que la administración del extracto produce una inhibición significativa ($p < 0,05$) al desarrollo del edema inducido por dextrán, histamina, serotonina y carragenina.

Yance, *et al.*²⁰ Realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la acción hipoglicemiante de una tableta elaborada con el extracto atomizado de hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni. El efecto hipoglicemiante se determinó utilizando el test de tolerancia oral a la glucosa, para el cual se utilizó ratas macho, cepa holtzman, con peso promedio de 210 ± 10 g, divididas en 5 grupos de 6 individuos cada uno, aplicándose a cada grupo un tratamiento diferente. La tableta elaborada a base del extracto atomizado de Stevia presentó un AUC de $210,68 \pm 57$, similar al de insulina que tiene un AUC de $247,43 \pm 24,2$. De las comparaciones múltiples de las medias de las AUC, utilizando la prueba de Duncan al 95% de nivel de confianza, se determinó que el AUC de los tratamientos con insulina, normoglicémicos, stevia y glibenclamida son estadísticamente similares ($p < 0,05$), aunque existe mayor similitud estadística entre el tratamiento con glibenclamida y el que emplea hiperglicémicos ($p < 0,05$). Se concluyó que el extracto atomizado de hojas de Stevia rebaudiana Bertoni incorporado en tabletas, posee efecto hipoglicemiante.

Arroyo, *et al.*²¹ Realizaron un estudio con el objetivo de determinar el efecto hipoglicemiante coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida para un mejor control de los niveles glicemia comparado con la administración de glibenclamida sola, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. 60 pacientes con diagnóstico Diabetes mellitus tipo 2 fueron asignados a 6 grupos de manera aleatoria; 3 grupos recibieron cápsulas conteniendo 180 mg de extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. más 5 mg de glibenclamida y los otros 3 grupos continuaron solo con glibenclamida. El rango de edad de los pacientes estuvo entre 38 y 54 años de edad. Se encontró disminución del nivel de glicemia, siendo mayor el efecto en aquellos que recibieron guanábana más glibenclamida. Concluyendo que el uso de las cápsulas conteniendo extracto etanólico de *Annona muricata* L. más glibenclamida durante 30 días produjo una mayor disminución de los niveles de glicemia en diabéticos tipo 2.

Justil *et al.* ²² Realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia reductora del nivel de glicemia del extracto acuoso (EA) de *Abuta grandifolia* (Mart.), administrado por vía oral en ratas diabéticas inducidas por aloxano. Se usaron 30 ratas machos, cepa Sprague Dawley con peso de 240 ± 10 g. Los animales fueron distribuidos en seis grupos (control negativo, control positivo, tratados con tres dosis del EA [100, 250 y 500 mg/kg] y tratados con glibenclamida [10 mg/kg]). La diabetes fue inducida por inyección intraperitoneal de aloxano (100 mg/kg). Los niveles de glucosa en sangre fueron determinados usando un glucómetro electrónico (Accu-Chek Active). La glibenclamida y los EA de *Abuta grandifolia* en dosis de 100 y 250 mg/kg tuvieron efecto hipoglicémico; sin embargo, la dosis de 250 mg/kg tuvo mejor efecto a partir de las 6 horas y hasta las 72 horas de su administración. Se concluyó que el EA de *Abuta grandifolia* (Mart.) en dosis oral de 250 mg/kg disminuye la glicemia en ratas con diabetes inducida por aloxano.

2.2. *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”

2.2.1. Clasificación Taxonómica de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”

La determinación botánica se realizó según el sistema de clasificación de Cronquist A 1988 a cargo de la Blga. Laura Aucasime Medina (Anexo 1), de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga:

Reino	: PLANTAE
División	: MAGNOLIOPHYTA
Clase	: LILIOPSIDA
Sub Clase	: ZINGIBERIDAE
Orden	: ZINGIBERALES
Familia	: ZINGIBERACEAE
Género	: <i>Zingiber</i>
Especie	: <i>Zingiber officinale</i> Roscoe
Nombre Vulgar	: “jengibre”, “kión”

Fuente: Certificado emitido por el *Herbarium Huamangensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas (Anexo 1)

2.2.2. Nombres vernaculares

Jengibre, kión, ajengibre, jengibre dulce, ginger, etc.

2.2.3. Descripción botánica

Planta perenne, que crece de hasta 1 metro, con rizomas subterráneos, los rizomas son grueso, carnoso y nudoso. Del rizoma surgen los falsos tallos, de color rojizo, erectos, oblicuos, redondos y anuales, envueltos por las hojas y que

pueden alcanzar hasta 1 m de altura. Las hojas brotan del rizoma y desprenden un agradable aroma, alternas, lanceoladas, estrechas, lineales y agudas, de 6-10 cm de longitud y 2 cm de ancho. Las inflorescencias son terminales y nacen del tallo floral, que es radical y solitario. Las flores, irregulares, fragantes, pequeñas y de color amarillo verdoso, se agrupan en espigas. El fruto es una cápsula.²³

2.2.4. Hábitat y distribución

Es originario de Asia tropical, desde China hasta Japón y Malasia. Crece en todas las regiones tropicales del mundo. Las variedades más caras y de mayor calidad generalmente proceden de Australia, India y Jamaica, mientras que las más comercializadas se cultivan en China y Perú.²³

2.2.5. Composición química

Aceite esencial en proporción del 1,5 a 3%, aunque corrientemente es del 2%, constituido en su mayor parte sesquiterpenos en un 50-66%. De los hidrocarburos sesquiterpenos un 20-30% corresponden a (-)- α -jengibreno, hasta un 12% al (-)- β -bisaboleno, hasta un 19% al (+) α -curcumeno y hasta un 10% al farnesol. Un estudio sensorial completado en 1975 puso de manifiesto que el β -sesquifelandreno y el α -curcumeno eran los principales responsables del aroma a jengibre, mientras que el α -terpineol y el citral causan el aroma a limón.^{24, 25}

El jengibre contiene un 5% de oleorresina, en la que destacan el aceite esencial y las sustancias picantes: El aceite esencial (1,5-3% de la droga) tiene una composición variable según la procedencia. Los principales componentes son sesquiterpenos, como α -zingibereno, α -curcumeno, β -bisaboleno, β -bisabolona, (EE)- α -farneseno y β -sesquifelandreno, y monoterpenos, como alcanfor, β -felendreno, geranial, neral y linalol. Las sustancias picantes son los gingeroles y los shogaoles. Se trata de fenilalcanonas o fenilalcanonoles no volátiles con cadenas de diferentes longitudes, siendo los más importantes el [6]-gingerol y el [6]-shogaol.²⁴

El rizoma del jengibre también contiene diarilheptanoides: difenilheptenonas, difenilheptanonoles, difenilheptanodiolos y sus acetatos. Otros componentes son: almidón (aproximadamente un 50%), diterpenos, ácido 6-gingesulfónico y monoacil digalactosil gliceroles.^{24, 25}

2.2.6. Propiedades farmacológicas

La medicina natural a empleado al jengibre como: calmante, tónico, diaforético, antiemético, aperitivo, antiséptico, antiespasmódico, antifatulento, antitusivo, estimulante circulatorio, antiinflamatorio, antiinfeccioso, anticancerígeno,

antioxidante, ansiolítico, hipocolesterolemiante, hipoglucemiante y relajante de los vasos sanguíneos periféricos.^{26, 27}

Los rizomas tostados sobre ceniza caliente se emplean para curar diarreas, para detener las hemorragias y como un excelente estimulante circulatorio.²⁵

La corteza de rizoma se utiliza para aliviar el edema y la hinchazón abdominal.

El rizoma seco es recomendado en el tratamiento de dolores abdominales, lumbago y diarrea. El rizoma fresco en medicina natural se usa contra vómito, tos, distensión abdominal y pirexia; especialmente para estimular la sudoración y como expectorante para los catarrros.^{24, 25}

El (6)-gingerol y (6)-shogaol suprimen las contracciones gástricas. Las cápsulas que contienen 940 mg de rizoma seco son mejores que la antihistamina dimenhidrinato 100 mg para prevenir los síntomas gastrointestinales del vértigo.

El rizoma fresco o seco suprime la secreción gástrica y reduce el vómito. Los gingeroles y los shogaoles tienen efecto sedante, antipirético, analgésico e hipotensor y reducen la actividad intestinal.^{26, 27}



Figura 1: *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”

2.3. Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos o polifenoles, son las sustancias que poseen un anillo aromático, unidos a uno o más grupos hidroxilo, incluyendo derivados funcionales (ésteres, glucósidos, etc.)²⁸

En la tabla 1, se muestra la concentración relativa en tejidos vegetales de estos compuestos fenólicos presentes en la naturaleza, se conocen aproximadamente 4000, siendo los flavonoides el grupo más importante. Un número considerable de fenoles monocíclicos simples, quinonas fenólicas, lignanos, xantonas se incluyen en esta clasificación, al igual que materiales poliméricos tales como ligninas, lignanos, melaninas y taninos.²⁹

Tabla 1. Concentración relativa de compuestos fenólicos en tejidos vegetales.

Tejido	Concentraciones relativas
Frutos	ácidos cinámicos > catequinas ≅ leucoantocianinas (flavan-3,4-dioles) > flavonoles
Hojas	Flavonoles ≅ ácidos cinámicos > catequinas leucoantocianinas
Tronco	Catequinas ≅ leucoantocianinas > flavanoles > ácidos cinámicos
Corteza	Al igual que en el tronco pero en altas concentraciones

Fuente: Lee, C.Y. 1992.

2.3.1. Clasificación de compuestos fenólicos

2.3.1.1. No flavonoides

Entre ellos hay dos subgrupos:

- Fenoles no carboxílicos: C6, C6-C1, C6-C3.
- Ácidos fenoles: derivados del ácido benzoico C6-C1 y derivados del ácido cinámico C6-C3.

2.3.1.2. Flavonoides (C6-C3-C6)

Formados por 2 grupos bencénicos unidos por un puente tricarbonado.

Subgrupos:

- Antocianos.
- Flaconas, flavononas, flavanoles y flavanonoles.
- Flavonoles, taninos condensados y lignanos

2.3.2. Bioactividad de los compuestos fenólicos

El término bioactividad actualmente hace referencia a un efecto modulante en un proceso biológico, una célula viva o un organismo, aunque es comúnmente empleado en términos de salud humana.³⁰

Recientemente el potencial fisiológico de los compuestos fenólicos ha atraído considerablemente la atención, debido a que su ingesta constituye un factor importante en la protección de la salud, siendo capaces de modular el metabolismo humano de manera favorable. Los compuestos fenólicos han sido ampliamente estudiados por su capacidad antioxidante; además pueden presentar actividad antimutagénica, anticancerígena, entre otras, y se han relacionado con la prevención o reducción del riesgo de padecer enfermedades crónico degenerativas. Algunos estudios experimentales en líneas celulares y animales han demostrado que los polifenoles, cuando se ingieren en cantidades adecuadas, desempeñan un papel importante en la prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares.^{31,32} Así mismo, estudios epidemiológicos y metaanálisis asociados sugieren que, a largo plazo, el consumo de dietas ricas

en polifenoles ofrece efectos protectores frente al desarrollo de cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurodegenerativas entre otras enfermedades asociadas al estrés oxidativo.³³

2.3.3. Flavonoides y diabetes mellitus

La principal actividad atribuida a los flavonoides es la de ser venoactivos, es decir, ser capaces de disminuir la permeabilidad de los capilares sanguíneos y aumentar su resistencia. Tienen como núcleo básico al 2-fenil cromano. Farmacológicamente son antioxidantes (por quelación de metales), acción antiespasmódica, antiinflamatoria, anticoagulante indirecto de la sangre, acción diurética, antiedematoso, hipocolesterolemiantes.³⁴

Además de su actividad antioxidante, muchos flavonoides han demostrado actividad sobre objetivos biológicos implicados en la diabetes mellitus tipo 2, tales como: α -glucosidasa, cotransportador de glucosa o de la aldosa reductasa.³⁵ De igual forma, los flavonoides han demostrado un efecto protector frente a la diabetes mellitus experimental tipo 2 que puede estar relacionado con sus propiedades antioxidante/quelatorio. El aumento de la glucosuria indica que la inhibición de la reabsorción de glucosa renal también puede desempeñar un papel en el efecto hipoglucemiante de los flavonoides.³⁵

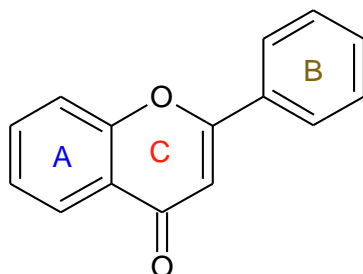


Figura 2: Núcleo básico de los flavonoides (2-fenilbenzopirona)

2.4. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia debida a defectos en la secreción o acción de la insulina.³⁶

La hiperglucemia en todos los casos se debe a una deficiencia funcional de acción de la insulina. La acción deficiente de la insulina puede deberse a una disminución de su secreción por las células beta del páncreas, una reducción en la respuesta de tejidos blanco a la insulina (resistencia a la insulina), o un aumento en las hormonas contra reguladoras que se oponen a los efectos de la insulina.³⁷

2.4.1. Clasificación de diabetes mellitus

La clasificación clásica de la diabetes incluye dos grandes tipos: diabetes mellitus insulino dependientes y diabetes mellitus no insulino dependientes. Sin embargo, actualmente se han acumulado nuevos conocimientos en los que se han identificado defectos a nivel de células, tejidos o funciones que están relacionados con la expresión de la enfermedad. Esto ha dado lugar a la aparición de nuevas propuestas para clasificar la diabetes mellitus. Recientemente, el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una nueva clasificación que contempla 4 grupos (American Diabetes Association 1997)³⁸.

1. Diabetes mellitus tipo 1 ó Insulino dependientes.
2. Diabetes mellitus tipo 2 ó Insulino no dependientes.
3. Otro tipos específicos de diabetes
4. Diabetes mellitus gestacional.

La DM1 afecta al 5-10% de la población diabética. Se caracteriza por una destrucción de las células β del páncreas, que da lugar a un déficit absoluto de insulina. Esta destrucción suele deberse a un mecanismo autoinmune, aunque en un reducido número de casos no existe evidencia de autoinmunidad ni de otra causa conocida que destruya a las células. Es la DM1 idiopática, en la que se observa un fuerte componente hereditario.^{39,40}

La DM2 supone el 85-95% de los casos de DM, y se caracteriza por una resistencia a la insulina combinada con un déficit progresivo de producción de esta.^{39, 41}

2.4.1.1. Diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente

La diabetes tipo 1, también conocida como diabetes insulino dependiente, inicia comúnmente desde la infancia y se considera una enfermedad inflamatoria crónica causada por la destrucción específica de las células β en los islotes de Langerhans del páncreas. Como se mencionó anteriormente, estas células tienen como función primordial la secreción de insulina en respuesta al incremento en la glucemia.³⁴ Existen distintas causas por las cuales puede ocurrir la destrucción de los islotes: virus, agentes químicos, autoinmunidad cruzada o, incluso, una predisposición génica.⁴²

Este tipo de diabetes afecta por lo general a individuos menores de 20 años de edad (diabetes de inicio juvenil). Los pacientes presentan después de unos cuantos días o semanas de poliurea, polidipsea y pérdida de peso, con un

aumento muy notable en las concentraciones de glucosa en suero. Los cuerpos cetónicos también aumentan debido a la notable carencia de insulina, lo que suele producir una acidosis grave que pone en peligro la vida (cetoacidosis diabética). El tratamiento efectivo es sólo con la administración de insulina.⁴³ Consiste en realizar el reemplazo insulínico imitando en forma dinámica la secreción pancreática por lo que tendremos que utilizar dosis basales y preprandriales, aplicando diferentes esquemas terapéuticos adaptadas a las necesidades de cada individuo.

2.4.1.2. Diabetes mellitus tipo 2 o insulino no dependientes

La diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente que la tipo 1, se presenta más en adultos, se vincula con aumento de la resistencia a los efectos de la insulina en sus sitios de acción, así como una disminución de la secreción de insulina por el páncreas,²⁹ no se sabe con certeza si la lesión primaria es la liberación anormal de la insulina de la célula del islote o la resistencia a la insulina.

Algunos investigadores establecen la hipótesis de que la resistencia a la insulina quizá sea la lesión primaria, lo cual produce en compensación un incremento en la secreción de insulina que por último no puede ser sostenida por el páncreas. Cuando el páncreas “se agota” y no cubre las demandas de insulina, se produce diabetes clínica. Otros sugieren que la hiperinsulinemia, un defecto primario de la célula beta, tal vez inicie el proceso patológico. Las concentraciones altas de insulina, lo que conduce a resistencia a esta hormona y a la vía común final de agotamiento de la célula beta.³⁷ En este tipo de diabetes puede ocurrir sobreproducción de otras hormonas como el Glucagón y la hormona de crecimiento que se opone a la acción de la insulina. Hay también una deficiencia en la secreción de Somastatina en respuesta a la glucosa, lo cual puede contribuir a la hiperglucemia. La somastatina prolonga el tránsito intestinal y retarda la absorción de la glucosa.³⁵ Con frecuencia (85% de los casos) se vincula con obesidad, lo cual es otro factor que incrementa la resistencia a la insulina. Para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se emplean medidas no farmacológicas y farmacológicas. Las medidas no farmacológicas están orientadas al manejo nutricional y a la actividad física.⁴⁴

2.5. Cuadro clínico

Dependerá de la etapa en la que se encuentra la enfermedad al momento del diagnóstico:

- Asintomáticos: Son aquellas personas con DM-2 que no advierten los síntomas clásicos. Esta es una condición clínica frecuente, de duración variable (entre 4 a 13 años).⁴⁵
- Sintomáticos: Los síntomas clásicos son poliuria, polifagia, polidipsia y pérdida de peso; adicionalmente podría presentar visión borrosa, debilidad, prurito.⁴⁶

Las manifestaciones clínicas pueden variar según las complicaciones que presenta la persona como adormecimientos, calambres, hormigueos (parestias), dolor tipo quemazón o electricidad en miembros inferiores en caso de neuropatía diabética; dolor en pantorrilla (claudicación intermitente) en caso de enfermedad arterial periférica.⁴⁷

2.6. Factores de riesgo

Los factores de riesgo son: sobrepeso y obesidad, sedentarismo, familiares de primer grado con diabetes, >45 años de edad, las mujeres con antecedentes de productos macrosómicos (>4 kg) y/o con antecedentes obstétricos de diabetes gestacional, mujeres con antecedente de ovarios poliquísticos; asimismo, se considera dentro de este grupo a las personas con hipertensión arterial (>140/90), dislipidemias (colesterol HDL 250 mg/dL), a los pacientes con enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular cerebral, o insuficiencia arterial de miembros inferiores) y con antecedentes de enfermedades psiquiátricas con uso de antipsicóticos.⁴⁸

2.7. Valores normales de glucemia

Tabla 2. Valores normales de glucemia

Estadío	Valores normales
Glicemia en ayunas	70 a 110 mg/dL
Glicemia dos horas postingesta de 75 g de glucosa	< 140 mg/dL
Intolerancia a la glucosa (glicemia en ayunas alterada)	111 a 125 mg/dL
Glicemia 2 horas postingesta de 75 g de glucosa	> 140 mg/dL, pero < 200 mg/dL
Diabetes mellitus	
En dos días diferentes una glicemia plasmática en ayunas	> 126 mg/dL
Una glicemia plasmática al azar	> 200 mg/dL y asociado a síntomas
Una glicemia 2 horas postingesta de 75 g de glucosa	> 200 mg/dL

Fuente: American Diabetes Association. Standards (ADA) of medical care in diabetes - 2015.²⁸

2.8. Tratamiento

El tratamiento de la diabetes tiene como propósito aliviar los síntomas, mantener el control metabólico, prevenir las complicaciones agudas y crónicas, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad de esta enfermedad o sus complicaciones.⁴⁹

La dieta y el ejercicio siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la DM tipo 2 y el primer escalón de la terapia antihiper glucemiante y de que reviertan la resistencia a la insulina. Si estas medidas fracasan, se pueden administrar fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina o estimulen la producción de insulina por el páncreas. En estos pacientes la prevención de las complicaciones vasculares debe incluir el control de todos los factores de riesgo cardiovascular así como el de la glucemia.^{49,50}

Cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes se utilizarán fármacos para el control de la glucemia, bien antidiabéticos orales o bien insulina en monoterapia o en combinación. Las posibles combinaciones de tratamiento con distintos antidiabéticos orales o bien de antidiabéticos orales con insulina son numerosas y han demostrado su efectividad en reducir la glucemia y la hemoglobina glicosilada, por lo que el tratamiento combinado es en la actualidad una alternativa a la insulinización para los pacientes con Diabetes tipo 2 y mal control en monoterapia.⁴⁹

2.8.1. Manejo no farmacológico

Es la base para el tratamiento de pacientes con prediabetes y diabetes y consiste en un plan de alimentación, control de peso y actividad física apoyado en un programa estructurado de educación terapéutica. Es necesario que el personal médico y el equipo de salud en el cual se apoya estén sensibilizados en cuanto a considerar las condiciones de vida que tienen tanto hombres como mujeres, derivadas del género, para adaptar las medidas de carácter no farmacológico, con el fin de favorecer el control de la enfermedad y retraso de complicaciones.⁴⁸

2.8.2. Manejo farmacológico

Se llevará a cabo conforme a la guía de recomendaciones para la promoción de la salud, prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes. El planteamiento de un programa terapéutico a largo plazo para lo cual el adulto mayor con diabetes debe tener en cuenta los siguientes aspectos: valoración de la expectativa de vida, la existencia de complicaciones propias de la diabetes, la

presencia de trastornos neuropsiquiátricos u otros problemas médicos coexistentes y la cooperación y facultad del paciente para comprender el programa terapéutico.^{46, 50}

2.9. Fármacos antidiabéticos orales

Los hipoglucemiantes orales son un conjunto heterogéneo de drogas que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral, cumpliendo con este propósito a través de mecanismos pancreáticos y/o extrapancreáticos.⁵⁰

Tabla 3: Clasificación de los antidiabéticos orales

Estructura química	Principio activo	Mecanismo de acción	Ventajas del fármaco	Inconvenientes del fármaco
Sulfonilureas:	Clorpropamida Glibenclamida Gliclazida Glimeripirida Glipizida Glisentida Gliquidona	Secretagogo de insulina.	Disminuye la glucemia en ayunas y posprandiales, gran experiencia de uso	Hipoglucemias, aumento de peso, neuropatía, reacción tipo disulfiram e interacciones farmacológicas. Efectos adversos gastrointestinales, acidosis láctica, insuficiencia renal, precaución de insuficiencia hepática, cardíaca o pulmonar.
Biguanidas	Metformina	Disminución de la producción hepática de glucosa, aumento de utilización de glucosa.	Adelgazamiento, mejora el perfil lipídico, ausencia de hipoglucemia.	Alteraciones gastrointestinales, hepáticas
Inhibidores de las alfa-glucosidasas	Acarbosa miglitol	Disminución de la adsorción intestinal de glucosa	Ausencia de riesgo de hipoglucemia	Alteraciones gastrointestinales, hepáticas
Meglitinidas	Repaglinida Nateglinida	Secretagogo de insulina	Comienzo de acción rápida, disminuye la glucemia en ayunas y posprandial	Hepatopatías, aumento de peso
Tiazolidindionas	Rosiglitazona Pioglitazona	Activan receptores en adipositos, aumentan captación de glucosa y reducen la gluconeogenesis	Disminución de la resistencia a insulina, aumento de utilización de glucosa	Hepatopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso, edema
Fibras	Goma guar	Dificultan la acción de enzimas pancreáticas, retiene glucosa en el intestino	Efecto rápido y corta duración, sinérgico con metformina	Alteraciones gastrointestinales

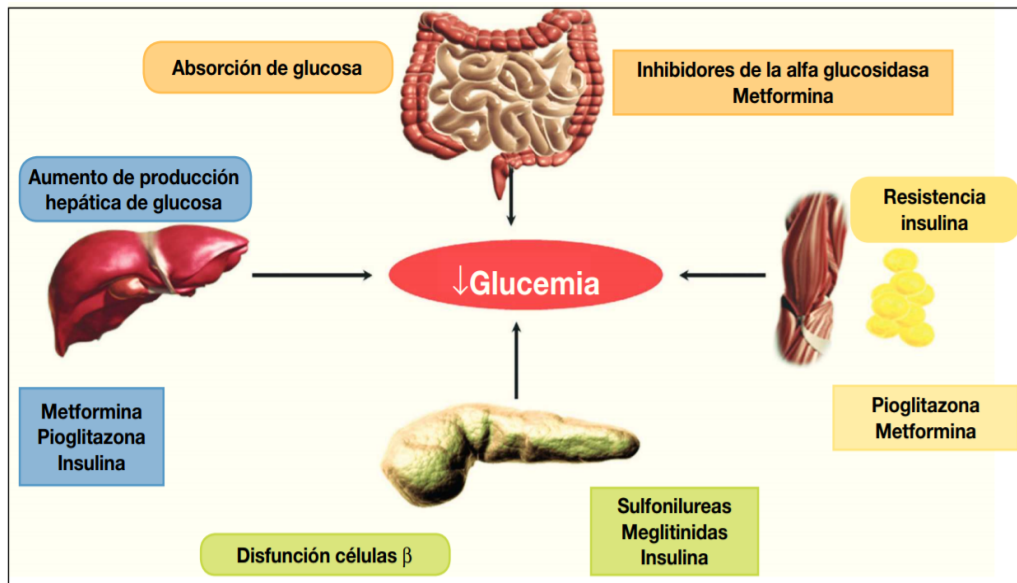


Figura 3: Mecanismo de acción de los ADOs.

2.9.1. Glibenclamida

La glibenclamida, conocida además como gliburida, es un medicamento hipoglucemiante oral de la clase de las sulfonilureas, se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Para marzo del año 2007, la glibenclamida era uno de los hipoglucemiantes orales incluidos en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. Se vende comercialmente en dosis de 1,25 mg, 2,5 mg y 5 mg. También se presenta en combinación con la metformina.⁵⁰

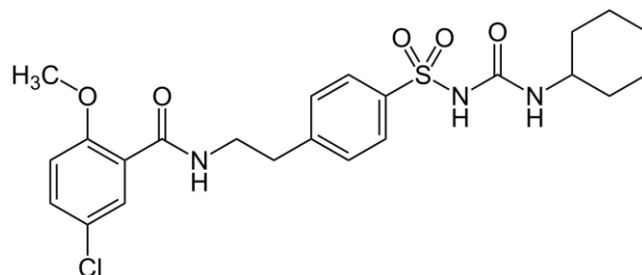


Figura 4: Estructura química de la glibenclamida

2.9.1.1. Mecanismo de acción

Por lo menos 3 mecanismos de acción de las sulfonilureas han sido propuestos: (1) liberación de insulina de las células B, (2) reducción de las concentraciones séricas de glucagón y, (3) un efecto extra pancreático para incrementar el número de receptores para la insulina.⁵⁰

2.10. Insulina

La insulina es una hormona "Anabólica" por excelencia: permite disponer a las células del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto

de energía. De esta manera, mediante glucólisis y respiración celular se obtendrá la energía necesaria en forma de ATP. Su función es la de favorecer la incorporación de glucosa de la sangre hacia las células: actúa siendo la insulina liberada por las células beta del páncreas cuando el nivel de glucosa en sangre es alto. El glucagón, al contrario, actúa cuando el nivel de glucosa disminuye y es entonces liberado a la sangre. Por su parte, la Somatostatina, es la hormona encargada de regular la producción y liberación tanto de glucagón como de insulina. La insulina se produce en el Páncreas en los "Islotes de Langerhans", mediante unas células llamadas Beta. Una manera de detectar si las células beta producen insulina, es haciendo una prueba, para ver si existe péptido C en sangre.⁵⁰

2.10.1. Receptor de la insulina

El receptor de la insulina es un receptor extracelular acoplado a enzima con actividad tirosina quinasa. El receptor está formado por dos subunidades α y dos unidades β . Ambos tipos de subunidades son sintetizadas de un proreceptor único codificado por un gen localizado en el cromosoma 19. La proteína sintetizada es rota en dos partes formando una subunidad alfa y una subunidad β . Dos subunidades β se insertan en la membrana celular y están unidas a las subunidades α mediante enlaces de disulfuro. Las subunidades alfa se encuentran en el lado extracelular de la membrana. Las subunidades alfa se unen entre sí mediante puentes disulfuro, pero, también están a su vez unidas a las subunidades β por enlaces disulfuro, de modo que la molécula forma un solo complejo heterotetramérico. Las unidades β son las que poseen la actividad quinasa.⁵¹

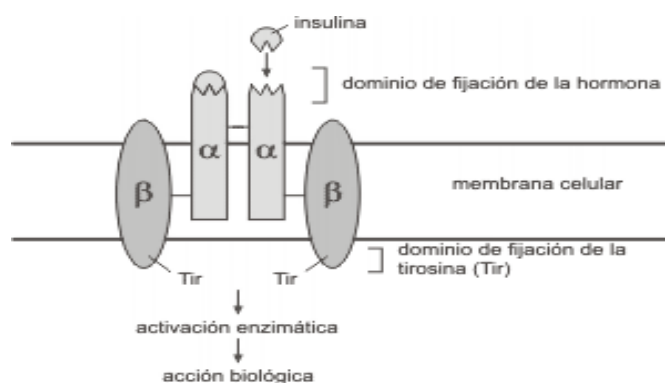


Figura 5: Receptores de insulina

2.10.2. Transducción de la señal

Cuando la insulina llega al torrente sanguíneo, viaja por todo el cuerpo hasta llegar a las células diana que contienen receptores especiales para la insulina.

La insulina es captada por las subunidades α uniéndose al extremo N-terminal y produce un cambio conformacional en la proteína, lo cual hace que las subunidades β tengan mayor afinidad por el ATP (actividad quinasa).

Una vez que la insulina interacciona con su receptor éste es activada, una molécula de fosfato se combinará con el aminoácido tirosina. Esto va a poder seguir diferentes cascadas de señalización. Principalmente hay dos vías de transducción activadas por la acción de la insulina:⁵¹

- Vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K): metabolismo de la glucosa y de los lípidos.
- Vía de las quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas): regulación en la síntesis de proteínas.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo entre los meses de noviembre de 2017 a marzo de 2018, la identificación y descripción botánica fue realizada por la Blga. Laura Aucasime Medina (Anexo1); la obtención del extracto etanólico y el aislamiento de los compuestos fenólicos de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” se realizó en el laboratorio de Farmacognosia, el ensayo para determinar el efecto hipoglucemiante se realizó en el laboratorio de farmacología en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población

Rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” que crecen a 400 - 800 msnm en el Distrito de Pichari, Provincia La Convención, Departamento de Cusco.

3.2.2. Muestra

Cinco kilogramos de rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”.

3.2.3. Muestreo

El muestreo se realizó por conveniencia teniendo en cuenta el buen estado del rizoma.

3.3. Unidad experimental

56 ratas albinas cepa Holtzman de 180 ± 20 g de peso corporal, que fueron adquiridos del Bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM) Lima – Perú.

3.4. Metodología y recolección de datos

3.4.1. Recolección de la muestra

Los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” fueron recolectadas en el Distrito de Pichari, Provincia La Convención del Departamento de Cusco, luego

las muestras fueron transportadas al Laboratorio de Farmacognosia, para su secado correspondiente a temperatura ambiente separando aquellas que cambiaron de color o muestren signos de alteración.

3.4.2. Desecación de la muestra

Los rizomas se dejaron secar a temperatura ambiente, previa limpieza de los mismos, bajo sombra previamente acondicionada teniendo como base el papel Kraft que se cambió constantemente y volteando los rizomas para un secado uniforme y evitando el deterioro por la humedad.

3.4.3. Molienda

Los rizomas secos de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” fueron trituradas empleando un mortero con la finalidad de reducir de tamaño.

3.4.4. Obtención del extracto etanólico

Se pesó 100 g de muestra seca y pulverizada, luego se maceró en un frasco de vidrio color ámbar por 7 días, para ello se utilizó etanol al 96%, hasta cubrir la muestra por 1 cm de diferencia. Durante el proceso se agitó el frasco durante 15 minutos dos veces al día durante los 7 días de la maceración para que el etanol se distribuya homogéneamente en la muestra. La muestra en maceración se conservó en un lugar fresco y oscuro. Luego se procedió a filtrar con ayuda de una bomba al vacío y papel filtro, finalmente se llevó a baño maría a una temperatura de 50°C para evaporar hasta sequedad.⁵²

3.4.5. Obtención de compuestos fenólicos

El extracto obtenido anteriormente se desengrasó con éter de petróleo en una pera de decantación (con la finalidad de eliminar grasas, ceras, pigmentos y otros metabolitos), luego se realizó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo utilizando una pera de decantación, para recuperar finalmente la fracción de acetato de etilo, este se evaporó en baño maría. Finalmente se concentró a sequedad en una estufa.⁵³ La fracción de acetato de etilo obtenida se utilizó para la determinación del efecto hipoglucemiante.

3.4.6. Identificación de compuestos fenólicos

a) Prueba cualitativa

- Reactivo de cloruro férrico: se añadió unas gotas de cloruro férrico 1%, sobre la fracción de acetato de etilo.
- Shinoda.

b) Cromatografía en Capa Fina (CCF)

Sistema Cromatográfico:

- Fase estacionaria: Placa cromatográfica 20 x 20 conteniendo silicagel 254 (Merk).
- Fase móvil: Butanol: Ácido acético: agua (4:1: 5)
- Volumen de inyección: 20 µL
- Revelador: Cloruro férrico.

La fracción de acetato de etilo se disolvió en 0,5 mL de metanol y mediante un capilar de vidrio, se aplicó en la parte inferior de la placa cromatográfica previamente activada (fase estacionaria). El estándar utilizado fue la quercetina. Se colocó la placa en la cámara y se tuvo cuidado que el solvente butanol: ácido acético: agua (4:1:5) no sobrepasara a la muestra aplicada y se dejó que el líquido ascienda por capilaridad. Posteriormente se retiró la placa cromatográfica habiendo verificado que el solvente haya llegado hasta los 2 cm de la parte superior de la placa, se dejó secar la placa al aire libre y se reveló con cloruro férrico al 1%.⁵³

3.4.7. Cuantificación de flavonoides totales por el método de cloruro de aluminio

3.4.7.1. Obtención del extracto para cuantificar

5g de rizomas secos de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” se maceró con 50 mL de metanol y se llevó a extracción dinámica por 4 horas, finalmente se filtró.⁵⁴

3.4.7.1 . Solución estándar

Se preparó una solución estándar de 1mg/mL de quercetina en metanol.

3.4.7.2. Solución estándar de trabajo

Diluir 10 mL de solución patrón estándar con 50 mL de metanol en un matraz estándar.

3.4.7.3 . Procedimiento

Se inicia pipeteando alícuotas de 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 y 1 mL de la solución patrón de quercetina en la serie de tubos de prueba marcados S₁, S₂, S₃, S₄ y S₅, respectivamente. Seguidamente se toma 500 µL de extracto de rizomas de *Zingiber officinale* R. en una serie de tubos de ensayo, para realizar el análisis por triplicado. Para el blanco se usó un tubo de ensayo marcado con "B" con 1 mL de agua destilada. A los tubos de ensayo se agregó agua destilada cantidad necesaria para 1 mL. A cada tubo de ensayo (incluido el blanco) se agregó 150 µL de nitrito sódico al 5%, se agitó bien los tubos de ensayo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Transcurrido los 5 minutos se agregó 150 µL de cloruro de aluminio al 10% a todos los tubos de ensayo, se agitó bien

los tubos de ensayo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 6 minutos. Pasado los 6 minutos se agregó 2 mL de hidróxido de sodio al 4% a todos los tubos de ensayo. A todos los tubos de ensayo se agregó agua destilada cantidad necesaria para 5 mL. Luego se agitó bien los tubos de ensayo y se dejó reposar durante 15 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido los 15 minutos se midió la absorbancia a 510 nm usando el espectrofotómetro, las absorbancias obtenidas serán plasmadas en un gráfico estándar trazando la concentración de quercetina en el eje X y la absorbancia respectiva en el eje y. Las absorbancias del extracto se usaron para calcular la cantidad de flavonoides en la muestra y se expresa como mg de equivalentes de quercetina/g de muestra.⁵⁴

3.4.8. Determinación del efecto hipoglucemiante

3.4.8.1. Método

Para la determinación del efecto hipoglucemiante se usó el método hiperglucemia inducido por aloxano en ratas según Kameswara Rao y Col.1999.¹⁰ Descrito por Arroyo y Cisneros.¹¹ Con algunas modificaciones.

3.4.8.2. Procedimiento

- Se emplearon 56 ratas machos de cepa Holtzman 180 ± 20 g de peso corporal, que fueron adquiridos del bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM) Lima – Perú.
- Las ratas fueron aclimatadas siete días en jaulas metálicas con viruta de madera; en condiciones estándares de iluminación y temperatura, para evitar el efecto del estrés, con alimento y agua a libertad. Transcurrido los días de aclimatación las ratas fueron pesados, codificados y randomizados en grupos, teniendo en cuenta el siguiente diseño:

Tabla 4. Distribución de los grupos para determinar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.

Grupos	Tratamiento	N° de animales	Dosis	Vía de administración
G ₁	Suero fisiológico	8 ratas	2 mL/kg	Oral
G ₂	Aloxano	8 ratas	130 mg/kg	Intraperitoneal
G ₃	Aloxano + Glibenclamida	8 ratas	5 mg/kg	Oral
G ₄	Aloxano + Insulina	8 ratas	4 UI/kg	Subcutánea
G ₅	Aloxano + Comp. fenólicos	8 ratas	100 mg/kg	Oral
G ₆	Aloxano + Comp. fenólicos	8 ratas	200 mg/kg	Oral
G ₇	Aloxano + Comp. fenólicos	8 ratas	400 mg/kg	Oral

- Luego de pesar a los animales se determinó la glucosa basal usando un glucómetro digital y tiras reactivas Accu-Chek Active, para luego administrarles aloxano por vía intraperitoneal a los grupos 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en dosis de 130 mg/kg disuelto en agua destilada.²² Previo a la inducción de la diabetes las ratas tuvieron un periodo de ayuno de 12 horas.
- Debido a que el aloxano es capaz de producir hipoglucemia letal, como resultado de la liberación de insulina pancreática masiva, las ratas fueron tratadas con solución de glucosa al 20%, 10 mL en sus respectivos bebederos después de seis horas de la administración del aloxano monohidratado.
- Luego de 24 horas se realizó la medición de la glucemia, los animales que presentaron glucemia superior a 250 mg/dL se consideraron hiperglucémicas, a las cuales se les administró los extractos en dosis de 100, 200 y 400 mg/kg a los grupos 5, 6 y 7 respectivamente y estándares farmacológicos (glibenclamida e insulina) a los grupos 3 y 4 respectivamente.
- Se realizaron las mediciones de glucemia a las 0, 2, 4, 8 y 12 horas posteriores a la administración de los estándares farmacológicos y compuestos fenólicos.
- Las muestras de sangre se recolectaron por punción en el ápice de las colas, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente gota sobre la tira reactiva, para lo cual se usó un glucómetro digital y tiras reactivas Accu-Chek Active. Los valores obtenidos del glucómetro fueron expresados en mg/dL.
- El efecto hipoglucemiante se determinó mediante el área bajo la curva (AUC), utilizando el método de los trapecios.

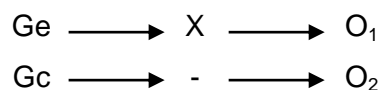
3.5. Tipo de investigación

Experimental.⁵⁵

3.6. Diseño de investigación

El diseño que se usó, es el diseño con posprueba únicamente y grupo control.

Este diseño se diagrama de la siguiente manera:⁵⁵



Donde:

- Ge : grupos experimentales.
- Gc : grupo control
- X : tratamiento.
- O : observación.
- : blanco (suero fisiológico 0,9%)

3.7. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22. El nivel de glucosa plasmática en cada tiempo se determinó por el AUC utilizando el método de los trapecios. Las diferencias significativas de los grupos que recibieron el tratamiento se determinó con el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de Tukey para ver similitudes o diferencias entre las medias de los grupos y del estándar. Se consideró un valor de $p < 0,05$ para establecer la significancia estadística.

IV. RESULTADOS

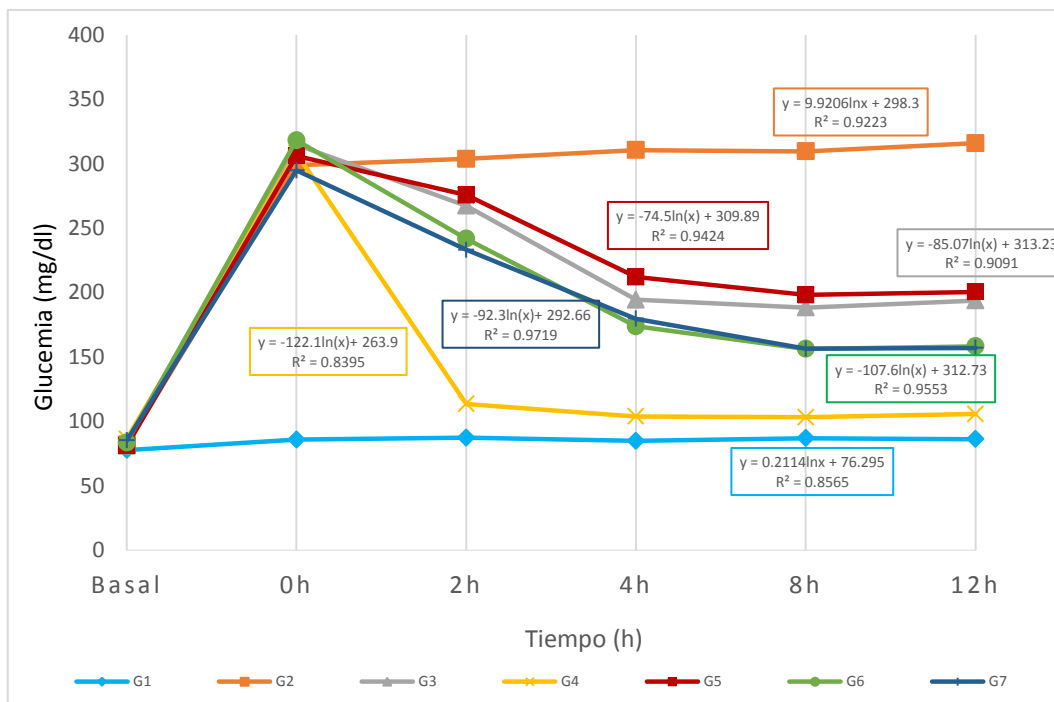


Figura 6: Variación de niveles de glucosa de los tratamientos en función del tiempo, por efecto de la administración de los compuestos fenólicos del rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.

Leyenda:

- G1: Blanco
- G2: Aloxano
- G3: Aloxano + Glibenclámda
- G4: Aloxano + Insulina
- G5: Aloxano + Compuestos fenólicos 100 mg/kg
- G6: Aloxano + Compuestos fenólicos 200 mg/kg
- G7: Aloxano + Compuestos fenólicos 400 mg/kg

Tabla 5. Identificación de compuestos fenólicos presentes en los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.

Pruebas realizadas	Metabolitos	Resultados
Shinoda	Flavonoides	++
FeCl ₃	Fenoles	++
Cromatografía en capa fina (CCF)	Compuestos fenólicos	++

Leyenda:

(+++) Abundante
 (++) Regular
 (+) Poco

Tabla 6. Cuantificación de flavonoides totales presentes en los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.

Absorbancia promedio patrón quercetina	Absorbancia promedio de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”	Flavonoides Totales (mg EQ/5g)	Flavonoides Totales (mg EQ/100g)
0,174	0,225	7,24mg EQ	144,71EQ

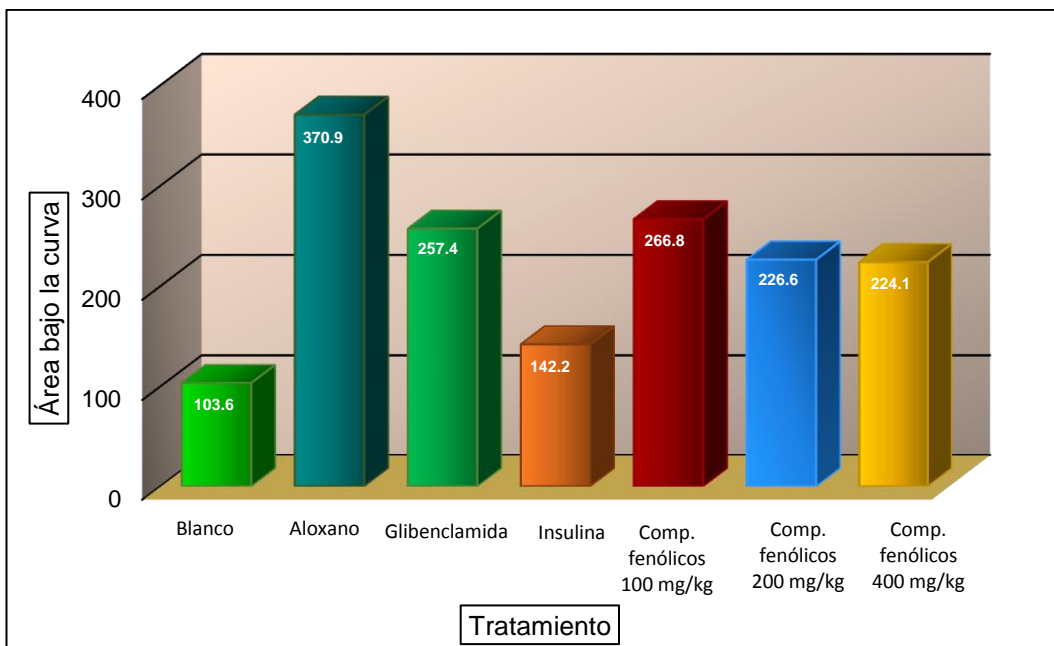


Figura 7: Área bajo la curva de niveles plasmáticos de glucosa de los distintos tratamientos por efecto de la administración de los compuestos fenólicos del rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.

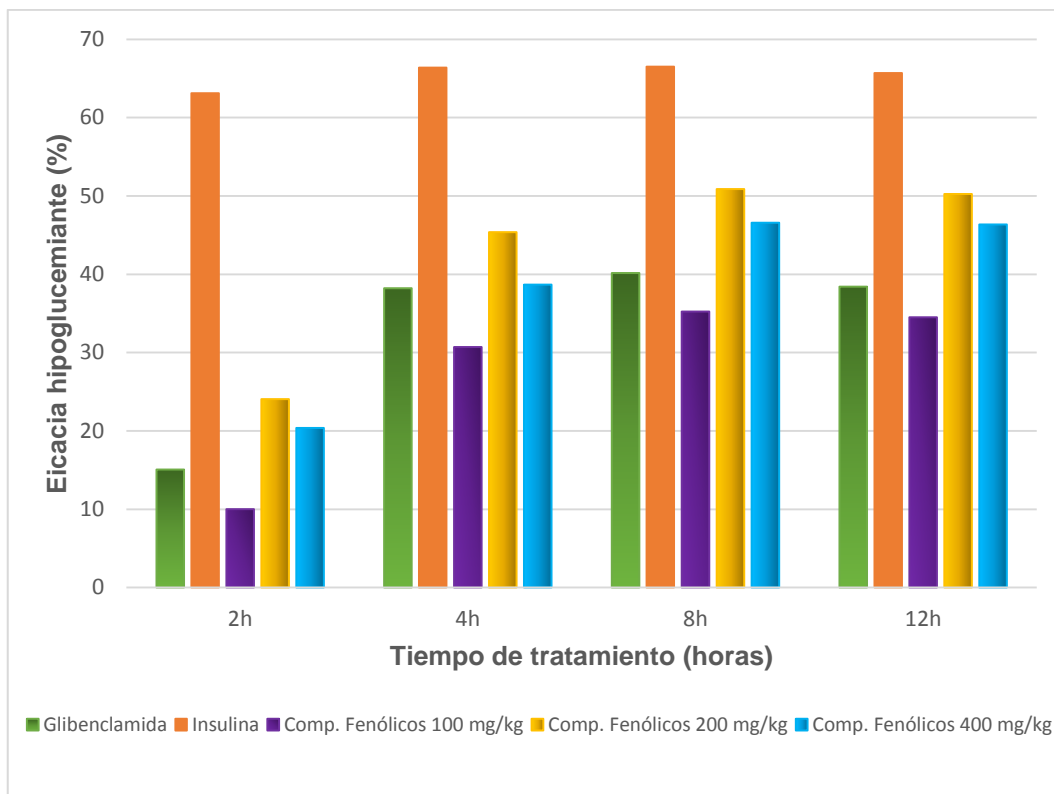


Figura 8: Eficacia hipoglucemiante de los compuestos fenólicos del rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe y los estándares (glibenclamida e insulina) en función del tiempo de tratamiento. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.

Tabla 7. Prueba estadística de ANOVA y Tukey. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.

ANOVA de un factor

AUC

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	366533,772	6	61088,962	444,259	,000
Intra-grupos	6737,876	49	137,508		
Total	373271,648	55			

AUC

Tukey

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05				
		1	2	3	4	5
Blanco	8	103,575				
Insulina	8		142,163			
Comp. fenólicos 400 mg/kg	8			224,050		
Comp. fenólicos 200 mg/kg	8			225,563		
Glibenclamida	8				257,425	
Comp. fenólicos 100 mg/kg	8				268,800	
Aloxano	8					370,888
Sig.		1,000	1,000	1,000	,465	1,000

V. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico que se manifiesta con un trastorno metabólico de hiperglicemia¹ causada por la secreción anormal de insulina (DM tipo 1) por parte de las células B pancreáticas, incremento de la producción de glucosa hepática y la resistencia a la insulina (DM tipo 2).^{1, 2}

Según la OMS, la DM tipo 2 representa al 90% de los casos mundiales. La Federación Internacional de Diabetes cita que los casos diagnosticados de diabetes mellitus hasta 2011 fueron de 316 millones y que llegará hasta los 552 millones en 2030.

La gran incidencia de esta enfermedad en nuestro país y los antecedentes mencionados unidos a otros estudios sobre su composición despertó mi interés por realizar el presente estudio de investigación.

En el presente trabajo de investigación se determinó el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” en ratas con diabetes inducida por aloxano, en la cual se utilizó una secuencia de disolventes de polaridad divergente para aislar los compuestos fenólicos, así como el etanol, el éter de petróleo y el acetato de etilo, como se puede apreciar en el anexo 5; en primer lugar con el éter de petróleo para poder eliminar las grasas, ceras, pigmentos y otros metabolitos, la segunda extracción con acetato de etilo con la finalidad de aislar los compuestos fenólicos. Las reacciones de coloración pueden usarse para evidenciar la presencia de flavonoides una de las más específicas es la reacción de Shinoda, de la que resultan coloraciones características según el tipo de núcleo de flavonoides. En el anexo 6 se observa la reacción de Shinoda, en la cual se puede apreciar el cambio de coloración a amarillo rojizo, con ello indicando la presencia de flavonoides en la fase de acetato de etilo que por la característica del color amarillo rojizo podría tratarse posiblemente de flavonoides de tipo

isoflavonas, flavonas y flavonoles. En el anexo 6 también se observa la reacción de Cloruro férrico, en la cual se puede apreciar el cambio de coloración a verde pardo, con ello indicando la presencia de fenoles en la fase de acetato de etilo que por la característica del color verde pardo podría tratarse posiblemente de fenoles.

En el ensayo cromatográfico preliminar se confirmó la presencia de compuestos fenólicos observándose manchas de color verde pardo tenue, revelándose con FeCl_3 al 1% adjuntado en el anexo 7.

Para el desarrollo de la investigación se utilizó la metodología de hiperglucemia inducida con aloxano en ratas según kameswara Rao *et al.*, 1999.¹⁰ Descrito por Arroyo Y Cisneros¹¹ que consiste en la supresión endocrina del páncreas, los cuales exhiben todos los eventos bioquímicos, hormonales y morfológicos que ocurren durante y después de la inducción del estado diabetogénico,⁵⁶ se utilizó como unidad de análisis las ratas por presentar semejanzas clínicas, laboratoriales e histopatológicas con la diabetes mellitus humana, los modelos experimentales de diabetes inducido a ratas han sido ampliamente utilizadas por investigadores en todo el mundo.⁵⁷

Para dar inicio con el ensayo del efecto hipoglucemiante las ratas fueron aclimatadas siete días en jaulas metálicas con viruta de madera en condiciones estándares de iluminación y temperatura, para evitar el efecto del estrés con alimento y agua a libertad. Antes de iniciar con los tratamientos se midió la glucosa basal usando un glucómetro digital y tiras reactivas Accu-Chek Active. Las muestras de sangre se recolectaron por punción en el ápice de las colas, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente gota sobre la tira reactiva. Los valores obtenidos del glucómetro fueron expresados en mg/dL. Las ratas tuvieron un periodo de ayuno de 12 horas previo a la inducción de diabetes mellitus con aloxano. Para la inducción de diabetes se administró una dosis de 130 mg/kg de aloxano diluido en agua destilada y posteriormente se administró por vía intraperitoneal.²² Después de 24 horas de la administración se determinó los niveles de glucosa con un glucómetro digital y tiras reactivas Accu-Chek Active. Las muestras de sangre se recolectaron por punción en el ápice de las colas, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente gota sobre la tira reactiva. Los valores obtenidos del glucómetro fueron expresados en mg/dL. Se consideró ratas hiperglucémicas si el valor de glicemia era mayor de 250 mg/dL. Estudios demuestran una amplia variación en la dosis y vía de administración del aloxano en la inducción de diabetes mellitus experimental en ratas, entre ellos

podemos mencionar que por vía intravenosa se han empleado dosis de 40 mg/kg,⁵⁸ 100 mg/kg,⁵⁹ 50 mg/kg,⁶⁰ 42 mg/kg en solución acuosa al 2%,⁵⁶ por vía subcutánea 175 mg/kg,⁶¹ por vía intraperitoneal dosis de 200 mg/kg en el período neonatal,⁶² 100 mg/kg en buffer citrato (pH 4,75).⁶³ Esto es contradictorio según los estudios citados, dado a que empleaban dosis única de aloxano. Puede deberse a factores como el grado de hidratación del aloxano, sensibilidad, horas de ayuno y estado nutricional del animal,⁶⁴ revisando los trabajos de varios autores, cita que si los animales no responden a una primera inyección de aloxano puede ser refractario a inyecciones posteriores de dosis similares o a dosis menores de la primera administración. En este aspecto se tiene observado que los animales que presentan este comportamiento generalmente son porque el tiempo de ayuno no fue convenientemente observado.

El Aloxano® es un compuesto químico, estructuralmente similar a la urea¹² y posee acción necrosante específica y selectiva sobre las células β de los islotes de Langerhans. En relación con la acción de este compuesto a nivel pancreático, se postulan dos teorías, una describe la interacción de los metabolitos del Aloxano® con el zinc pancreático, responsables de la destrucción de las células beta, mientras que otras observaciones sustentan la teoría de la formación de radicales de oxígeno que desempeñan una función significativa en la acción diabetogénica de esta sustancia.¹³

Los fenómenos consecutivos a la inyección intravenosa del aloxano pasan por tres fases y se traducen por oscilaciones en el perfil glucémico. En las primeras cuatro horas inmediatas a la inyección, se comprueba un aumento de la glucemia que es seguido en la segunda fase por un descenso progresivo y prolongado de la misma. En la tercera fase se manifiestan los signos de la diabetes: hiperglucemia, glucosuria, cetosis, los cuales se completan, en general, después de las 48 horas de la inyección de aloxano.

La dosis efectiva o letal del aloxano o STZ varía considerablemente entre las especies y son altamente sensibles a la edad, sexo y estado nutricional de los animales.⁶⁵ Las cifras de mortalidad sobre el uso del aloxano son variables y están ligados a múltiples factores capaces de cambiar los efectos de la droga y la sensibilidad del hospedero, considerando desde el estado de hidratación de la droga, la vía de administración, la dieta, el tiempo de ayuno y el peso del animal.⁵⁶

En el anexo 15, se observa la curva de calibración de la quercetina para la cuantificación de flavonoides, la ecuación de la recta que se obtuvo se utilizó

para cuantificar los flavonoides totales presentes en los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre". La cantidad de flavonoides cuantificado fue de 144,71 mg equivalentes de quercetina en 100 g de muestra (*Zingiber officinale* Roscoe "jengibre"). Mercado A y col, realizaron la cuantificación de flavonoides y taninos totales del extracto de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre", quienes establecieron el rango de flavonoides total de 136 – 705 mg equivalente de quercetina en 100 g de muestra. (mg EQ/100 g). De esta forma se concluye que los flavonoides cuantificados están dentro del rango.⁶⁶

En la figura 6, se observa el comportamiento del nivel plasmático de las medias de glucosa de cada grupo experimental en los diferentes tiempo; el tiempo cero representa (glucosa después de las 24 horas de la administración de aloxano), los siguientes tiempos dos, cuatro, ocho y doce horas representan a los niveles de glucosa después de la administración de los diferentes tratamientos (glibenclamida, insulina, extractos 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg). En la figura se observa que los niveles de glucosa del grupo control (aloxano) se mantienen elevados por encima de 300 mg/dL, mientras del grupo que recibe insulina los niveles de glucosa bajaron considerablemente como se puede ver en la imagen, así mismo se observa que el grupo que recibió tratamiento con el extracto de 200 mg/kg y 400 mg/kg tiene un efecto similar, siendo este efecto mayor a los grupos de glibenclamida y extracto de 100 mg/kg.

En la figura 7, se observa el área bajo la curva de la actividad hipoglucemiante del *Zingiber officinale* Roscoe. El área bajo la curva (AUC) es un parámetro farmacocinético que representa la concentración de un fármaco, en este caso la glucosa en sangre. El primer grupo es el blanco y corresponde a ratas normoglicémicas. El segundo grupo es el control y corresponde a ratas hiperglicémicas. El tratamiento con Glibenclamida alcanzó un AUC igual a $257,4 \pm 12$ mayor a los grupos tratados con los compuestos fenólicos, deduciendo que en este grupo hubo mayor cantidad de glucosa sanguínea, con diferencia estadística frente a las demás. El tratamiento con insulina alcanzó un AUC igual a $142,2 \pm 15$ menor a los grupos tratados con los compuestos fenólicos, deduciendo que en este grupo hubo menor cantidad de glucosa sanguínea, con diferencia estadística frente a las demás. Con la dosis de los compuestos fenólicos aislados de 100; 200 y 400 mg/kg, se alcanzaron AUC de $266,8 \pm 7$; $226,6 \pm 17$ y $224,1 \pm 7$ respectivamente, con estos resultados podemos deducir que con los compuestos fenólicos de 200 y 400 mg/kg se logró reducir de manera

importante la concentración de glucosa en sangre con respecto a dosis de 100 mg/kg.

En la figura 5 y anexo 20 se puede apreciar que los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” a la dosis de 200 mg/kg tienen mayor actividad, ya que con esta dosis se evidenció un efecto hipoglucemiante sostenido a partir de la segunda y mayor eficacia hipoglucemiante después de 12 horas de administración del tratamiento (50,24%) cercano a la insulina (65,70%). En investigaciones previas realizadas en la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, Mendez, en el estudio efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las flores de *senna birostris* “mutuy” en ratas Wistar mostró un porcentaje de eficacia hipoglicemiante de 44,37% a la dosis de 400 mg/kg.⁶⁷ Velarde, en el efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Morus nigra* L. “morera” sobre la hiperglucemia inducida con aloxano en ratas a dosis de 400 mg/kg mostró un porcentaje de eficacia hipoglicemiante de 70,3%.⁶⁸ La variación de la actividad hipoglicemiante se debió a que se trabajó con las diferentes partes de las plantas como es el caso de las hojas, flores, frutos, ya que también el metabolito secundario varía en las diferentes especies de plantas y como a factores propios de los animales (raza, peso, estrés de los animales), al tipo de extracto hidroalcohólico y etanólico; ya que éstos contienen diversos tipos de metabolitos secundarios y posiblemente el efecto hipoglucemiante que presentaron se deba a la sinergia de éstos metabolitos; a diferencia del presente estudio donde se trabajó específicamente con compuestos fenólicos; pero en los diferentes estudios se realizó con material biológico y fármaco de referencia del mismo tipo.

Los compuestos fenólicos poseen una estructura química especialmente adecuada para ejercer una acción antioxidante actuando como captadores de radicales libres neutralizando peligrosas especies reactivas de oxígeno e iones metálicos quelantes. Además, debido a su reactividad, se encuentran en la mayoría de los casos combinadas con un ácido orgánico, un azúcar o bien, con ellas mismas para formar un polímero. Entre los compuestos fenólicos se encuentran los flavonoides, estos presentan una amplia ubicuidad en la naturaleza. Son responsables del buen funcionamiento de las plantas y, en su relación con el hombre, son utilizados para tratar desórdenes cardiovasculares, hipoglucemiante y prevenir algunos cánceres. Poseen una estructura química

adecuada para ejercer actividad antioxidante, la cual está íntimamente relacionada con tales propiedades.

Está comprobado que los flavonoides son importantes para el desarrollo y buen funcionamiento de las plantas al protegerlas contra agentes agresores externos, como la radiación UV, microorganismos, animales herbívoros y del medio ambiente. Pueden actuar como señalizadores químicos, indicando a los insectos que planta es apropiada para su alimentación, oviposición o simplemente guiándolos y facilitando así la polinización.

En su relación con el hombre, se utilizan para tratar enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios y desórdenes cardiovasculares debido a la actividad que ejercen sobre el sistema circulatorio mejorando la circulación periférica, la movilización del colesterol y disminuyendo la fragilidad capilar. Algunos flavonoides pueden presentar actividad hepática protectora, antialérgica, antitrombótica, anticancerígena, antibacteriana, antifúngica, e incluso pueden ejercer efectos inhibidores sobre algunas enzimas.

En la actualidad existen estudios sobre un tipo de glicósido de flavona (derivados de flavonoide) que demostró actividad hipoglicemiante debido a que estaría ligado a los receptores proliferadores de peroxisomas o antagonistas de receptores de glucagón, inhibidor dipeptidil peptidasa IV y activador de los receptores de insulina. Existen tres subtipos de PPAR: PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- δ . El PPAR- α se encuentra en el hígado, músculo esquelético y riñones, mientras que el PPAR- δ está ampliamente expresado. El PPAR- γ está relacionado con la regulación y maduración del adipocito, siendo el sitio de acción para los fármacos sensibilizadores a la acción de la insulina, como la troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona, los que conllevan a la reducción de la glicemia.

La dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) es una enzima que degrada a la hormona incretina. El principal y predominante tipo de incretina es el GLP-1, que estimula la secreción de insulina, suprime la liberación de glucagón, enlentece el vaciamiento gástrico, mejora la sensibilidad a la insulina, y reduce el consumo de alimentos; y los flavonoides estarían favoreciendo la presencia del inhibidor dipeptidil peptidasa IV.

Los flavonoides son apreciados por el hombre por su amplia actividad farmacológica: pueden unirse a los polímeros biológicos como: enzimas, transportadores de hormonas y ADN, quelar iones metálicos transitorios, tales

como hierro, cobre y zinc, catalizan el transporte de electrones y depuran radicales libres. Debido a este hecho se han descrito efectos protectores en patologías tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas, úlcera estomacal y duodenal e inflamaciones.⁶⁹

Por otro lado, es ampliamente aceptado que la diabetes mellitus incrementa la producción de radicales libres derivados del oxígeno: anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^\cdot), en cantidades superiores a los niveles fisiológicos, los que sobrepasan la capacidad antioxidante celular endógena. Bajo estas circunstancias pueden establecerse unas condiciones patológicas conocidas como estrés oxidante, las cuales pueden ser de tipo oxidante o nitrosante.⁶⁰

Los flavonoides desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo^{70,71} sus propiedades antirradicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidróxido y superóxido, especies altamente reactivas,⁷² de esta manera bloquean la acción deletérea de dichas moléculas sobre las células.⁷³

Es muy probable que los flavonoides sean responsables de esta actividad ya que se ha demostrado que participan en las etapas iniciales de acción de la insulina en el hígado y músculos de ratas *in vivo* y uno de sus mecanismos de acción es que se ligan a receptores de insulina, potencializan la actividad de la enzima tirosina quinasa de los receptores de insulina, esta enzima es fundamental para los efectos biológicos finales de la insulina, entre ellas reducir la glucemia. Pero el mecanismo exacto de acción sólo se puede explicar cuando los principios activos se encuentren aislados y se analicen en relación a esta actividad y se analice en relación a esta actividad.⁷⁴

Al realizar el análisis de varianza de las medias del AUC de los niveles de glicemia en función de los tratamientos, se determinó que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre diversos tratamientos. Seguidamente se realizó la prueba de Tukey al 95% de nivel de confianza, los resultados se muestra en la tabla 7, donde se puede observar que los AUC de los tratamientos tienen diferencia significativa ($p < 0,05$), aunque los tratamientos con Glibenclamida y extracto de 100 mg/kg tienen semejanza, también se observa que el extracto de 200 mg/kg y extracto de 400 mg/kg son semejantes. Todos estos resultados nos conducen a afirmar que los extractos de los compuestos fenólicos de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe, podría

ejercer actividad hipoglucemiante estadísticamente significativa con el grupo tratado con glibenclamida. Muchos estudios reportaron una disminución estadísticamente significativa de la acción hipoglucemiante, atribuyendo este efecto principalmente a los flavonoides presentes en rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe. La presente investigación sirvió para demostrar que los compuestos fenólicos aislados del rizoma de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” poseen actividad hipoglucemiante en las condiciones experimentales y podría ser considerada como producto natural de utilidad como coadyuvante en los tratamientos de pacientes que presentan intolerancia a la glucosa y Diabetes Mellitus.

VI. CONCLUSIONES

1. Los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” tienen efecto hipoglucemiante en *Rattus norvegicus* “rata”.
2. Los flavonoides totales presentes en los rizomas secos de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” es de 144,71 mg EQ/100 mg.
3. Las dosis con mayor efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” fue de 200 mg/kg y 400 mg/kg.
4. Los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” a la dosis de 400 mg/kg tiene efecto hipoglucemiante mayor al de la glibenclamida y menor al de la insulina.

VII. RECOMENDACIONES

1. Impulsar trabajos de investigación sobre efecto hipoglucemiante en la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, ya que en los últimos años ha retornado el interés por las plantas medicinales en búsqueda de nuevas estructuras bioactivas para el tratamiento de las enfermedades.
2. Ampliar el estudio de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre” ya que tiene múltiples propiedades farmacológicas y usos en nuestra población.
3. Realizar estudios de mayor duración por ser la Diabetes Mellitus una patología crónica y evaluar el perfil lipídico, la peroxidación lipídica y las enzimas relacionadas con la diabetes en un tratamiento prolongado con esta planta.
4. Realizar un estudio histopatológico del páncreas para ver el daño que produce el aloxano además del grado de protección de los flavonoides aislados del fruto de *Zingiber officinale* R. “jengibre”.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guías ALAD de diagnóstico control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C; 2008.
2. Guyton y Hall. Manual Fisiología Médica. Editorial McGraw-Hill. Décima edición. Madrid; 2002.
3. Flores E. Prevalencia de bacteriuria asintomática en Diabetes tipo 2 con mal control glucémico. Tesis para obtener el Grado de Magister en Microbiología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UNMSM. Lima; 2002.
4. Chone y Herrera. Diabetes Mellitus tipo 2: hipoglicemiantes orales. Revista Médico Científica 2004.
5. Menéndez E. Tratamiento combinado de la diabetes tipo 2. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2002.
6. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. World Health Organization. [Consultado el 03 de marzo de 2018]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf.
7. Barata L. Empirismo e ciência: fonte de novos fitomedicamentos. Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciencia. São Paulo; 2005. [Consultado el 05 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo>
8. Sáenz D. Medicamentos, Plantas medicinales y productos naturales. Revista Fármacos 2003.
9. Castro A, Choquesillo F, Milla H, Bell C, Castro N. Investigación de Metabolitos Secundarios en Plantas Medicinales con Efecto Hipoglicemiante y Determinación del Cromo como Factor de Tolerancia a la Glucosa. Rev. de Ciencia e Investigación 2002. [Consultado el 05 de marzo de 2018]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/ciencia/v05_n1/investigaci%C3%B3n%20metabolitos.htm
10. Kameswara y Kesabulu. Antidiabetic and hypolipidemic effects of Momardica Cymbalaria Hooek. Fruit power in alloxan diabetics rats. Journals Ethnofarmacology. 1999.
11. Arroyo y Cisneros. Modelos experimentales de investigación farmacológica. 1ra edición. Editorial ASDIMOR S.A.C. Lima, 2012.
12. Tyrberg B., Andersson A., Borg L. Species differences in susceptibility of transplanted and cultured pancreatic islets to the beta-cell toxin alloxan. Gen Comp Endocrinol. 2001.
13. Fleitas A, Carballo R, Almeida G, Quintela A, Alfonso M. Modelo experimental de diabetes en conejos. Rev Cubana Angiol y Circ Vasc. 2000.
14. Gómez B, Cortés S, Izquierdo T. "Efecto del extracto hidroalcohólico de *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre) en modelo de hepatotoxicidad en ratas". Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. México; 2013.
15. La torre L. "evaluación del efecto antiinflamatorio de *Zingiber officinale* Roscoe (jengibre) en animales de experimentación". Universidad Católica de Santa María. Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas. Arequipa – Perú; 2014.
16. Del valle L, Socarrás B, Macías C, Marsán V, Sánchez M. "Efecto in vitro de una solución de *Zingiber officinale* Roscoe. (jengibre) sobre la respuesta de linfocitos humanos de donantes sanos y enfermos con inmunodeficiencia celular". Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de la Habana, Cuba; 2010.

17. Enríquez y Prieto. "Estudio farmacognóstico y fitoquímico del rizoma de *Zingiber officinale* R. (jengibre) de la Ciudad de Chanchamayo - Región Junín - Perú". Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú; 2007.
18. Hidalgo y Guanoluisa. Realizaron un estudio de investigación titulado "Efecto antimicrobiano del extracto, aceite esencial de jengibre (*zingiber officinale*) y el hipoclorito de sodio al 5, 25% sobre cepas de *enterococcus faecalis*". Universidad Central del Ecuador. Quito – Ecuador; 2017.
19. Tillán J, Nuñez Y, Agüero S, Carrillo C. "Actividad antiinflamatoria de compuestos liposolubles de *Zingiber officinale* Roscoe frente a diferentes agentes flogísticos". Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM). Ciudad de la Habana, Cuba; 2007.
20. Yance M, Aronés M, Ramírez E, Paniagua J, Choquesillo F, Castro A. "Efecto Hipoglicemiante del extracto acuoso ácido atomizado de *Stevia rebaudiana* bertonii en ratas albinas". Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica. Centro de Desarrollo, Análisis y Control de Calidad de Medicamentos y Fitomedicamentos (CEDACMEF). Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho - Perú; 2015.
21. Arroyo J, Martínez J, Ronceros G, Palomino R, Villarreal A, Bonilla P, et al. "Efecto hipoglicemiante coadyuvante del extracto etanólico de hojas de *Annona muricata* L. (guanábana), en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento de glibenclamida". Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú; 2009.
22. Justil C, Angulo P, Justil H, Arroyo J. "Evaluación de la Actividad Hipoglicemiante del Extracto Acuoso de *Abuta grandifolia* (Mart.) en Ratas". Laboratorio de Farmacología, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú; 2014.
23. Fonnegra y Jiménez. Plantas medicinales aprobadas en Colombia. Segunda edición. Universidad de Antioquia. Medellín – Colombia; 2007.
24. Zozoranga R. Estudio de las aplicaciones terapéuticas del jengibre. Unidad Académica de Ingeniería Química, Industrial, de Alimentos, Producción y Biofarmacia. Cuenca-Ecuador; 2014.
25. Falconi M. Elaboración y control de calidad de comprimidos fitofarmacéuticos a base de extractos de manzanilla, ajo y jengibre. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba-Ecuador; 2011.
26. Ali B, Blunden G, Tanira M. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*; 2008.
27. Ojewole J. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (*Zingiberaceae*) in mice and rats. *Phytother Res.*2006.
28. Macheix J, Fleuriet A, and Billiot J. Fruit Phenolics. CRC Press, Inc. Boca Raton, FL. EUA. 1990
29. Lee, C.Y. Phenolic Compounds en *Encyclopedia of food Science and Technology*. Vol 3. Hui, Y. H. (Editor), pp. 2055-2061. Wiley & Sons Inc., New York, EUA. 1992.
30. Mateo A. Bioactive compounds in whole grain wheat. Tesis doctorado. Universidad Maastricht. 2010.
31. Fraga C. Plant phenolics and human health: biochemistry, nutrition, and pharmacology. Editorial Wiley. New Jersey. 2010.
32. García P, Morales A, Segura A. y Fernández A. Phenolic-compound-extraction systems for fruit and vegetable samples. *Molecules*.
33. Graf y Blumberg. Flavonols, flavonones, flavonones and human health; Epidemiological evidence. *Journal of Medicinal Food*. 2005.

34. Bruneton J. Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia. 2^a ed. Zaragoza: Editorial Acribia S.A.; 2001.
35. Nicolle E, Souard F, Faure P, Boumendjel A. Flavonoids as promising lead compounds in type 2 diabetes mellitus: molecules of interest and structure-activity relationship. *Current medicinal chemistry*; [Revista en internet] 2011 [acceso 10 de noviembre de 2015],18(17):2661-2672. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmc/2011/00000018/00000017/art00015>
36. American Diabetes Association. Standards (ADA) of medical care in diabetes - 2015. *Diabetes Care* 2015.
37. Mcphee S, Ganong W, Lingappa V, Lange J. Trastornos del páncreas endocrino. En: *Fisiopatología médica una introducción a la medicina clínica. segunda edición.* México. Editorial El Manual Moderno S.A. 2000.
38. American Diabetes Association Report of the expert comite on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997.
39. The American Diabetes Association, European for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and the International Diabetes Federation. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Haemoglobin A1C Measurement. *Diabetes Care* 2007
40. Mancera J. Seguimiento de la personas con diabetes por parte del médico de Atención primaria. En: Mediavilla JJ (coord.). *Semergen Doc Diabetes Mellitus.* Madrid: Grupo SANED; 2014.
41. Cano y Franch. *Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia.* Madrid: Elsevier; 2011.
42. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler A. *Natural history of type 1 diabetes.* *Diabetes*; 2005.
43. Villavicencio M. *Mecanismos moleculares y bioquímicos de la acción de la insulina. La diabetes mellitus y los avances en su tratamiento.* Editorial Buenaventura. Perú; 1995.
44. Minsal /OPS. *Programa salud cardiovascular: Programa de actividad física en la prevención y control de factores de riesgo cardiovasculares.* 2004.
45. Porta M, Curletto G, Cipullo D, Rigault R, Trento M, Passera P. et al. Estimating the Delay Between Onset and Diagnosis of Type 2 Diabetes From the Time Course of Retinopathy Prevalence. *Diabetes Care.* 2014. [Consultado el 07 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/6/1668.full>
46. Lozano F, González J, March J, Lobos J, Carrasco E, Ros E. Diabetes mellitus and intermittent claudication: a cross-sectional study of 920 claudicants, disponible en línea. *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2014. [consultado el 07 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.dmsjournal.com/content/6/1/21>
47. Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009. [consultado el 07 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/32/7/1335.long>
48. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Secretaria de salud. Publicada el 20 de octubre de 2009 en *Diario Oficial de la Federación.* México; 2009.
49. Del Olmo E, Carrillo M, Aguilera S. *Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. I.T del Sistema Nacional de Salud.* 2008
50. Katzung. *Farmacología Básica y Clínica.* 13^a Edición. Editorial McGrawHill. 2016.

51. Guía de transducción de señales de la Cátedra de Bioquímica, Escuela "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. [Consultado el 07 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://webquestk2.wikispaces.com/Mecanismo+de+acci%C3%B3n+de+la+insulina>
52. Lock O. "Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. Lima, Fondo Editorial Pontificia Universidad católica del Perú. Lima, Perú; 1988.
53. Aguilar y Bonilla. Actividad antioxidante e inmunológico de flavonoides aislados de hojas de *Smallanthus sonchifolius* (yacón). Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú. Instituto de Investigación en Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales "Juan de Dios Guevara", Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú; 2009.
54. Pérez E, Marín M, Casassa A, Silva N, Gonzáles C, Sandoval. Determinación de fenoles y flavonoides totales en hojas de guayaba (*Psidium guajava* L.). Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas-Zulia. Departamento de Química. Departamento Fitosanitario. Instituto de Investigaciones Agronómicas, Facultad de Agronomía, Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela; 2014.
55. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 5^{ta} edición. Perú: Editorial Mc Graw Hill. 2010.
56. Masson M, Spadella C, Machado J, Schellini S, Padovani C. Caracterizacáo de um modelo experimental de diabetes mellitus, induzido pelaaloxana en ratos. Estudo clínico e laboratorial. Acta cirúrgica Brasileira. 2003.
57. Mayta P, Payano J, Pelaez J, Pérez M, Pichardo L, Puycan L. Efecto hipoglicemiante de la raíz del *Smallantus sonchifolius* en adultos jóvenes clínicamente sanos (estudios preliminares). Centro Internacional de la Papa (CIP). Simposio Latinoamericano de raíces y tubérculos. Lima, Perú. 2001.
58. Mello y Luciano. Effects og protein malnотririon on glucosa tolerante in rats with alloxan-induced. Braz J Med Res. 1995
59. Yegen E, Akcay F, Yigitoglu M. Plasma atrial natriuretic peptide levels in rabbits with alloxan monohydrate-induced diabetes mellitus. J Japan Heart.1995.
60. Bustamante S, Muñoz J, Gallardo R, Figueroa H, Morales M. El extracto de *Vitis vinifera* revierte la disfunción vascular aórtica inducida por diabetes en ratas. Sociedad asturiana de fitoterapia, III Congreso Internacional de Fitoterapia Técnicas afines, Ciudad de Oviedo, España. 2002.
61. Sing y Chandra. Hypoglycaemic and hipocholesterolaemic affects of proteins of seeds in young albino rats. J Indian Med Assoc. 1977.
62. Kodama T, Iwase M, Nunoi K. A new diabetes model induced by neonatal alloxan treatment in rats. J Diabetes Res Clin Pract, Ireland. 1993.
63. López G, Ventura P, Rodríguez R, Casas B, Hernández P, Arias G. Efectos de un extracto hidroalcohólico de *Bidens alba* en ratas normales y con diabetes aloxánica. Acta Farm. Bonaerense. 2001.
64. Lukens F. Alloxan diabetes. Physiol Rev. 1948.
65. Gold G, Manning M, Heldt R, Pettit JR, Grodsky G. Diabetes induced with multiple subdiabetogenic doses of streptozotocin. Lack of protection by exogenous superoxide dismutase. Diabetes 1981.
66. Mercado A, Carrillo L, Medrano A, López J, Álvarez E. Compuestos polifenólicos y capacidad antioxidante de especies típicas consumidas en México. Departamento en Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua. México; 2013.

67. Mendez B. Efecto hipoglicemiante del extracto hidroalcohólico de las flores de *Senna birostris*. “mutuy” sobre la hiperglucemia inducida con aloxano en ratas. [Tesis de pregrado].Facultad de Ciencias Biológicas-UNSCH. Ayacucho-Perú. 2013.
68. Velarde Q. Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Morus nigra* L. “morera” sobre la hiperglucemia inducida con aloxano en ratas. [Tesis de pregrado].Facultad de Ciencias Biológicas-UNSCH. Ayacucho-Perú. 2012.
69. Saskia A, Van A, Bast A. Estructural Aspects of antioxidant activity of flavonoids. En: *Flavonoids in health and disease*. Ed. Marcel Dekker, INC. New York. 1998.
70. Pace C, Hahn S, Diamandis E, Soleas G, Goldberg D. y Col. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation in eicosanoid synthesis: implication for protection against coronary heart disease. *Clin Chum Acta*. 1995.
71. Jang M, Cai L, Udeami G. Cancer chemopreventive activity of revesratrol a natural product derived from grapes. *Science*. 1997.
72. Jovanovic S, Steenken S, Simic M, Hara Y. Antioxidant properties of flavonoids: reduction potenciales and electron transfer reactions of flavonoid radicals. En: Rice Evans C, Parker L (eds): *Flavonoids in health and disease*. Merce Dekker. New York. 1998
73. Soto H. Actividad Antioxidante de flavonoides del tallo de orégano mexicano (*Lipia graveolens* HBK Var *Berlandieri* Schauer). *Revista de fitoterapia Mexicana* año/vol 30. Número 001. México. 2007
74. Negri G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 41. n. 2. 2005.

ANEXOS

Anexo 1. Certificado de identificación botánica de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE “SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA”

C E R T I F I C A

Que, la Bach. En Farmacia y Bioquímica **Srta. Anani Keyly, RIVERA GÓMEZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. y es como sigue:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	LILIOPSIDA
SUB CLASE	:	ZINGIBERIDAE
ORDEN	:	ZINGIBERALES
FAMILIA	:	ZINGIBERACEAE
GENERO	:	Zingiber
ESPECIE	:	<i>Zingiber officinale Roscoe.</i>
N.V.	:	“ kión ”, “ jengibre ”

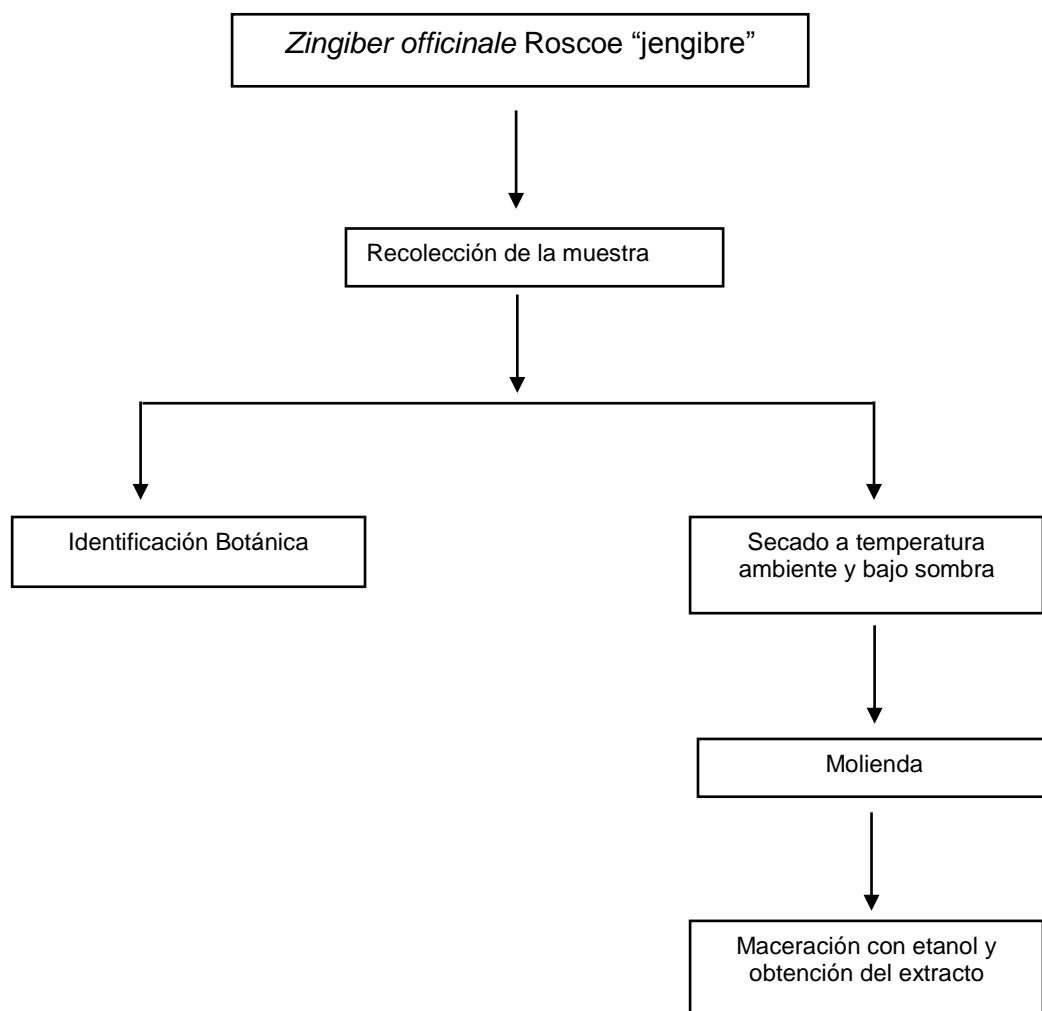
Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 8 de Setiembre del 2017

UNIVERSIDAD NACIONAL DE
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
HERBARIUM HUAMANGENSIS

Dña. LINDA AUCASANTE MORALES
JEFE

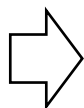
Anexo 2. Diagrama para la obtención del extracto etanólico de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”. Ayacucho 2018.



Anexo 3: Recolección, secado y molienda de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre". Ayacucho 2018.



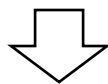
Zingiber officinale Roscoe "jengibre"



Recolección de la muestra



Secado de la muestra



Molienda de la muestra

Anexo 4: Obtención del extracto etanólico de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre". Ayacucho 2018.



Muestra seca pulverizada



Maceración de la muestra (etanol al 96%) por 7 días



Concentración del extracto etanólico de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre"

Anexo 5: Proceso de extracción de los compuestos fenólicos del extracto etanólico de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre". Ayacucho 2018.



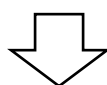
Extracto etanólico + éter de petróleo



Extracto etanólico + acetato de etilo

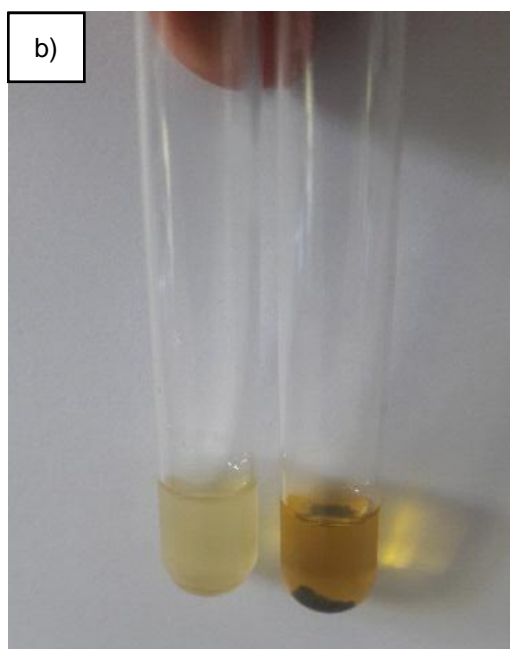
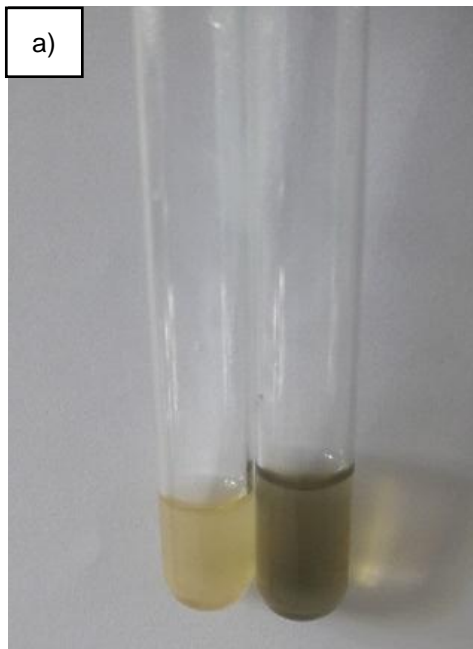


Fase de agitación y separación



Concentración en baño maría

Anexo 6: Pruebas químicas de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre". a) Reacción de FeCl_3 , b) Reacción de Shinoda. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.



Anexo 7: Sembrado de la placa cromatográfica de capa fina 20 x 20 conteniendo silicagel y desarrollo de la cromatografía de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre". Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.



Preparación del eluyente BAW (butanol: ácido acético: agua (4:1:5))
Sembrado de la muestra y el estándar (quercetina) en la placa con Silicagel



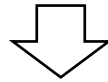
Desarrollo del cromatograma y revelado con Cloruro férrico al 1%

Anexo 8: Proceso de obtención de la curva patrón de quercetina. Ayacucho 2018.

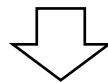
Paso 1.



Adición de solución de Quercetina a cada tubo



Se agregó 1 mL de agua destilada a cada tubo



150 μ L de nitrito de sodio al 5%

Anexo 9: Proceso de obtención de la curva patrón de quercetina. Ayacucho 2018.

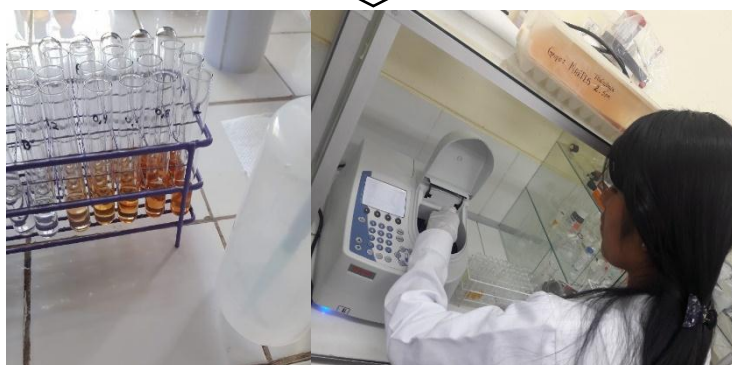
Paso 2.



150 μ L de cloruro de aluminio

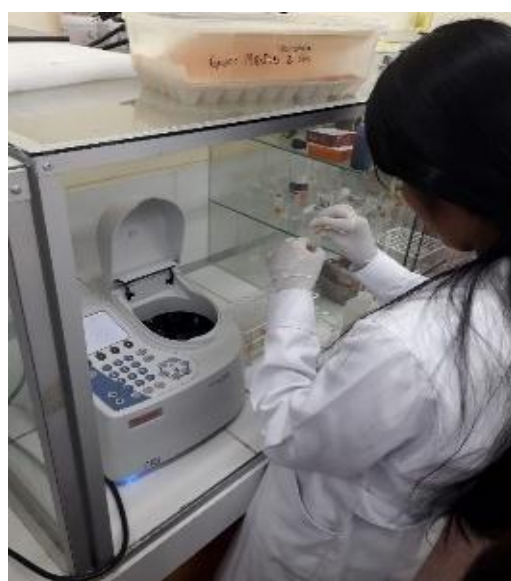
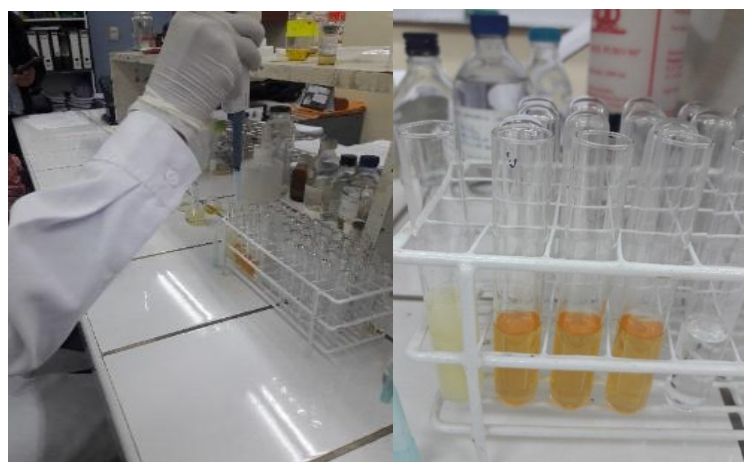
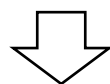
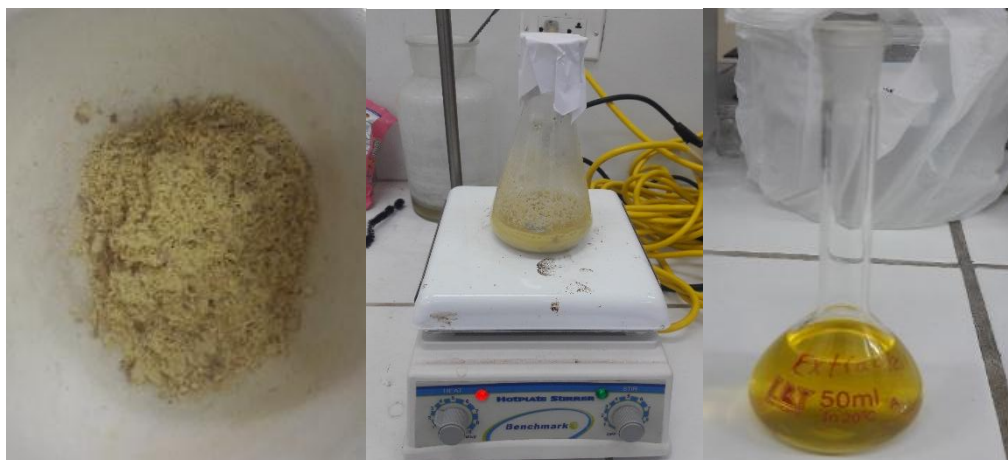


2 mL de NaOH al 4%



Completar a 5 mL con agua destilada y leer en el espectro a 510 nm para obtener la curva patrón

Anexo 10: Proceso de cuantificación de flavonoides totales de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre". Ayacucho 2018.



Anexo 11: Pesado, codificación y selección de los animales para los grupos de experimentación. Ayacucho 2018.



Anexo 12: Administración de aloxano a los grupos de experimentación.
Ayacucho 2018.



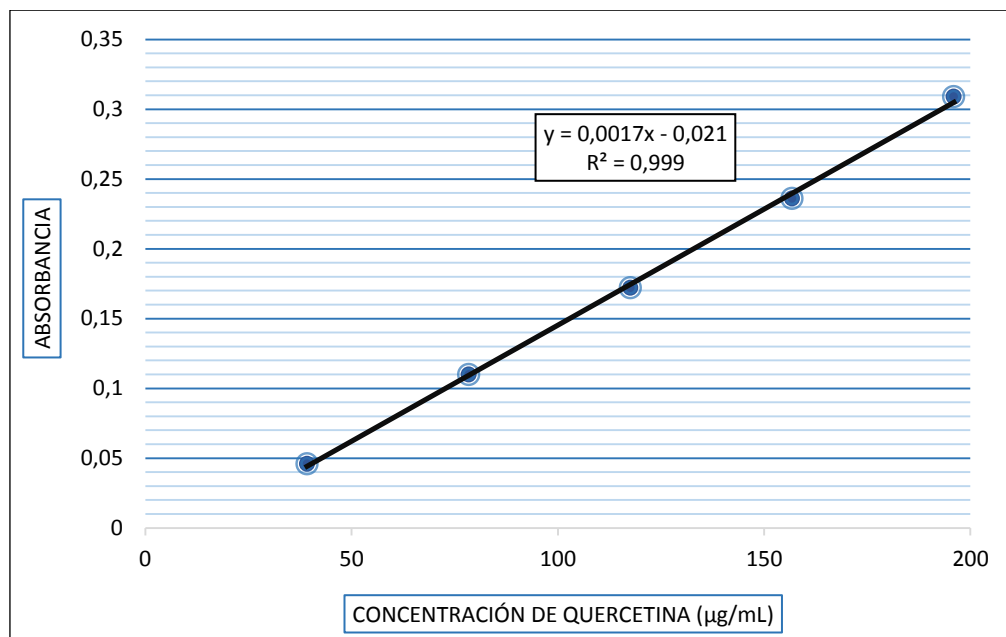
Anexo 13: Administración de los compuestos fenólicos, glibenclamida e insulina a los grupos de experimentación. Ayacucho 2018.



Anexo 14: Datos para la determinación de la curva de calibración de la quercetina. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.

Alícuota (mL)	Aforo (mL)	quercetina (µg/mL)	Absorbancias			
			Señal 1	Señal 2	Señal 3	Promedio
0,2	1	39,2	0,045	0,047	0,045	0,046
0,4	1	78,4	0,109	0,108	0,112	0,110
0,6	1	117,6	0,173	0,170	0,172	0,172
0,8	1	156,8	0,236	0,234	0,238	0,236
1	1	196	0,311	0,309	0,307	0,309

Anexo 15: Curva de calibración obtenida para la quercetina. Laboratorio de Farmacognosia. Ayacucho 2018.



Anexo 16: Absorbancias de las diluciones obtenidas de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe "jengibre". Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.

Muestra	Absorbancias			Promedio
	Abs 1	Abs 2	Abs 3	
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe "jengibre"	0,227	0,220	0,227	0,225

Anexo 17: Glicemia basal obtenida en los grupos experimentales. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.

Grupo	Glicemia (mg/dL)	Grupo	Glicemia (mg/dL)
	82		87
	89		76
	65		63
Blanco	72	Aloxano	75
	79		85
	82		81
	66		99
	87		90
	86		89
	58		81
Aloxano	89	Aloxano	84
+	69	+	78
Glibenclamida	92	Insulina	97
	81		91
	76		75
	97		96
	92		72
	81		89
Aloxano	96	Aloxano	87
+	79	+	69
Compuestos	71	Compuestos	78
fenólico	86	fenólico	91
100 mg/kg	69	200 mg/kg	85
	77		98
	68		
	81		
Aloxano	93		
+	76		
Compuestos	79		
fenólico	85		
400 mg/kg	89		
	91		

Anexo 18: Datos del nivel de glicemia en los diferentes tiempos y promedio del área bajo la curva de niveles plasmáticos en función al tiempo. Ayacucho 2018.

Grupo	Tiempo en horas					AUC µg/mL×h	Promedio AUC mg/dL
	0	2	4	8	12		
Blanco	87	85	83	80	84	994	103.58
	98	89	90	92	95	1104	
	68	77	71	75	70	875	
	86	88	89	95	90	1089	
	85	90	87	92	89	1072	
	92	98	90	86	94	1090	
	69	72	71	75	72	870	
	102	100	98	101	96	1192	
Aloxano	302	308	322	310	330	3784	370.89
	285	300	290	309	324	3639	
	291	302	312	320	308	3727	
	300	298	310	290	318	3622	
	320	303	314	320	307	3762	
	280	290	289	305	313	3573	
	299	305	318	298	307	3669	
	315	324	330	325	321	3895	
Aloxano + Glibenclamida	322	281	216	202	205	2750	257.43
	320	276	209	200	198	2695	
	310	254	189	185	190	2505	
	318	266	182	179	186	2484	
	312	270	204	198	203	2662	
	300	251	180	172	181	2392	
	334	279	187	180	190	2553	
	302	262	189	191	198	2553	
Aloxano + Insulina	300	113	98	103	100	1432	142.16
	298	104	89	94	97	1343	
	302	117	102	100	103	1448	
	318	124	107	102	108	1511	
	324	100	97	95	112	1419	
	284	96	99	103	98	1381	
	310	123	115	111	107	1159	
	330	132	124	118	121	1680	
Aloxano + Compuestos fenólico 100 mg/kg	318	285	213	193	195	2689	266.80
	317	295	220	200	205	2777	
	308	279	209	195	197	2667	
	298	272	217	204	207	2723	
	315	283	211	201	199	2716	
	287	265	207	198	200	2630	
	297	258	201	191	195	2570	
	309	269	219	204	206	2732	

Grupo	Tiempo en horas					AUC µg/mLxh	Promedio AUC mg/dL
	0	2	4	8	12		
Aloxano + Compuestos fenólico 200 mg/kg	318	250	190	168	171	2402	226.57
	332	269	197	175	179	2519	
	324	242	176	159	163	2298	
	308	238	169	148	139	2161	
	328	239	171	155	161	2261	
	319	248	182	167	170	2369	
	304	219	149	138	144	2029	
313	229	157	141	140	2086		
Aloxano + Compuestos fenólico 400 mg/kg	270	232	180	158	160	2226	224.05
	285	229	178	149	151	2175	
	305	244	186	165	162	2335	
	292	237	169	142	145	2131	
	315	241	175	150	151	2224	
	289	217	182	168	164	2269	
	299	237	192	157	159	2295	
304	229	175	163	165	2269		

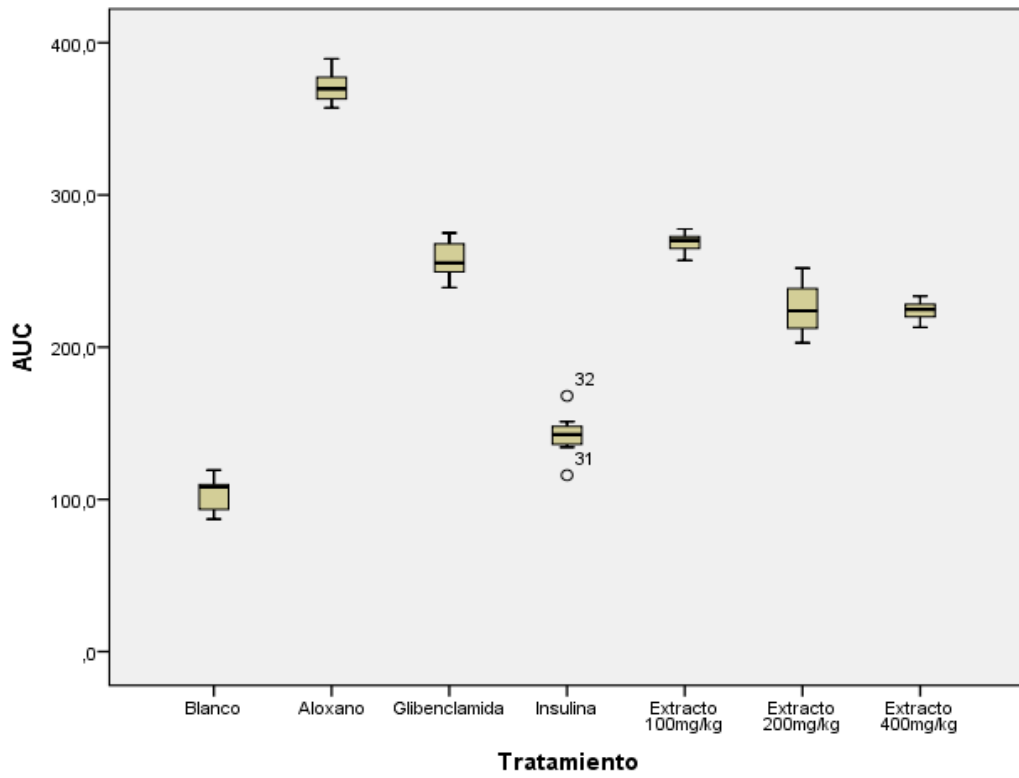
Anexo 19: Promedios del nivel de glucemia de los grupos de tratamiento a diferentes tiempos al evaluar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.

Tratamiento	Concentración de glucosa (mg/dL)					
	Basal mg/dl	0h mg/dl	2h mg/dl	4h mg/dl	8h mg/dl	12h mg/dl
Blanco	77,8	85,9	87,38	84,88	87	86,25
Control	82	299	303,75	310,63	309,63	316
Glibenclamida 5 mg/kg	81	314,8	267,38	194,5	188,38	193,88
Insulina 4UI	86,4	308,3	113,63	103,63	103,25	105,75
Comp. fenólicos 100 mg/kg	81	306,1	275,75	212,13	198,25	200,5
Comp. fenólicos 200 mg/kg	83,6	318,3	241,75	173,88	156,38	158,38
Comp. fenólicos 400 mg/kg	85,3	292,9	233,25	179,63	156,5	157,13

Anexo 20: Porcentaje de eficacia hipoglucemiante por efecto de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe. “jengibre”. Ayacucho- 2018.

Tratamiento	% Eficacia Hipoglucemiante			
	2h	4h	8h	12h
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
Glibenclamida 5 mg/kg	15,06	38,21	40,15	38,41
Insulina 4UI	63,24	66,39	66,51	65,70
Comp. fenólicos 100 mg/kg	10	30,70	35,23	34,50
Comp. fenólicos 200 mg/kg	24,05	45,37	50,87	50,24
Comp. fenólicos 400 mg/kg	20,37	38,67	46,57	46,35

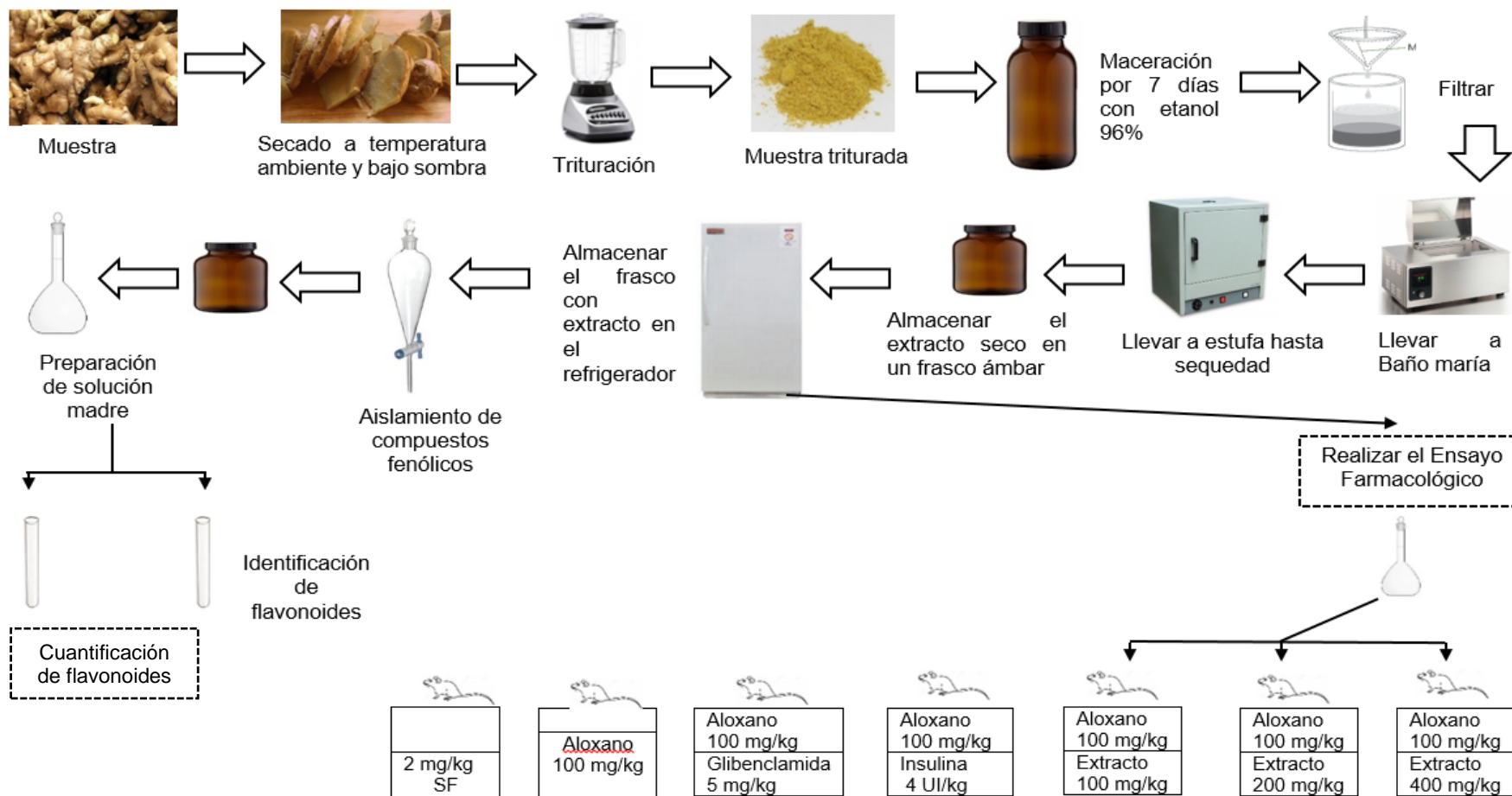
Anexo 21: Gráfica de la prueba estadística de Tukey. Laboratorio de Toxicología. Ayacucho 2018.



Anexo 22: Cuantificación de flavonoides en los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe “jengibre”. Departamento en Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Chihuahua - México 2013.

Especia	Nombre científico	CPF Totales (Folin)	CPF			Referencias
			AF	FLA (mg EC/100 g)	TAN (mg EC/100 g)	
Achiote	<i>Bixa Orellana</i>	1.300 mg EAG (PS)	X	1,25	1,96 - 3,42	5,8,9,10
Ahuehete	<i>Taxodium mucronatum</i> Ten	NE		X		11
Ajedrea	<i>Satureja hortensis</i>	246,4 mg EC (PF)	X	23-89		12,13
Ajo	<i>Allium sativum</i> L.	98-430 mg EAG (PS)		54.3 (PS)		14
Ajonjolí	<i>Sesamum indicum</i>	5-98 mg EAG (PS); 0,42-0,58 mg EQ (PF)		430-450 mg ERut/ 100 g (PS)	X	15,16
Anís	<i>Pimpinella anisum</i>	450-4190 mg EAG (PS)		3,41-28,63 (PF)		17
Azafrán	<i>Crocus sativus</i>	570-650 mg EAG (PS)	X	2,9-5,8 (PS)		18
Cebolla	<i>Allium fistulosum</i>	39,2 mg EAG (PF)	X	4,73 (PS)	X	19,20
Cempasúchil		5.507-5.747 mg EAC mg EAC (PF)		52,6-186,2 mg ERut/100 g (PS)	52,6-186,2 (PS)	21,22
Chaya	<i>Cnidocolus aconitifolius</i>	402-2.300 mg EAG (PF)		340 (PF)		23
Chía	<i>Salvia hispánica</i>	7.329-21.178 mg AAC (PF)	X	X		24,25
Chile	<i>Capsicum sp</i>	550-7.800 mg EAG (PS)	X	649 (PF)	321 (PF)	26,27
Cilantro	<i>Coriandrum sativum</i> L.	9-54,5 (PF)	X	27,38 - 56,81 (PS)		27,28
Clavo	<i>Syzygium aromaticum</i>	14,400 mg EAG (PS)	X	X	X	29,30
Comino	<i>Cuminum cyminum</i>	18,32-26,34 mg EAG (PF)	X	5 mg ERut/g (PF)	X	31,32,33
Epazote	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	943-1.480 mg EAG (PF)	X	X		34,35
Hinojo	<i>Foeniculum vulgare</i> Miller		X	123 mg EQ/100 g (PS)		36
Huitlacoche	<i>Persea Americana (Lauráceas)</i>	2.820-4.540 mg EAG (PF)	X	X		37
Jengibre	<i>Zingiber officinale</i>	111-871 mg EAG (PF)	X	136-705 EQ (PS)	X	39,40
Laurel	<i>Laurus nobilis</i> L.	9.200 mg EAG (PF)	X	82-111,2 (PS)		41,42
Orégano	<i>Origanum vulgare</i> L.	912 mg EC (PS)	X	1.233,9-1.637,5 (PF)		43
Paprika	<i>Capsicum annum</i>	933 mg EC (PS)		X		44,45

Anexo 23: Flujo de equipo para determinar el efecto hipoglucemiante del compuesto fenólico aislado de los rizomas de *Zingiber officinale* Roscoe. "jengibre" en *Rattus norvegicus* "rata". Ayacucho 2018.



Anexo 24. Matriz de consistencia

Título	Problema	Objetivos	Marco teórico	Hipótesis	Variables	Metodología
Efecto hipoglucemia nte de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre” en <i>Rattus norvegicus</i> “rata”. Ayacucho, 2018.	¿Tendrán efecto hipoglucemian te los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre” en <i>Rattus norvegicus</i> “rata”?	<p>Objetivo general. Determinar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre” en <i>Rattus norvegicus</i> “rata”. Ayacucho 2018.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuantificar los flavonoides totales presentes en el extracto etanólico de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. • Evaluar la dosis con mayor efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”. • Contrastar el efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre” con glibenclamida e insulina. 	<p>Zingiber officinale Roscoe “jengibre” Nombre comunes Descripción botánica. Distribución geográfica Composición química. Usos y efectos farmacológicos</p> <p>Diabetes mellitus: Es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia debida a defectos en la secreción o acción de la insulina.</p>	<p>Hi: Los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre” presentan efecto hipoglucemiante en <i>Rattus norvegicus</i> “rata”</p> <p>Ho: Los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre” no presentan efecto hipoglucemiante en <i>Rattus norvegicus</i> “rata”.</p>	<p>V.I: Compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”</p> <p>Indicador: Extracto en mg/kg de peso: 100 mg/kg, 200 mg/kg y 400 mg/kg</p> <p>V.D: Efecto hipoglucemiante de los compuestos fenólicos aislados de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”</p> <p>Indicador: glucosa en mg/dL.</p>	<p>Tipo de investigación: Experimental</p> <p>Población: Rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre” que crecen a 400 - 800 msnm msnm en el Distrito de Pichari Provincia La Convención Departamento de Cusco.</p> <p>Tipo de muestreo: por conveniencia</p> <p>Muestra: Cinco kilogramos de los rizomas de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe “jengibre”, recolectadas en el Distrito de Pichari, Provincia La Convención, Departamento de Cusco.</p> <p>Unidad experimental: 56 ratas albinas cepa Holtzman de 180 ± 20 g de peso corporal, que fueron adquiridos del Bioterio de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM). Lima – Perú.</p> <p>Determinación del efecto hipoglucemiante: Según el método descrito por Arroyo y Cisneros.</p> <p>Análisis de datos: Las evaluaciones estadísticas incluirán estimación de la media y desviación estándar. Se realizará análisis de varianza (ANOVA) para determinar las diferencias significativas en los diferentes ensayos a un nivel de confianza de 95% (p<0.05) y la prueba de comparaciones múltiples de Tukey. Los datos serán procesados mediante el programa SPSS versión 22.</p>